

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 11322729  
PUBLICATION DATE : 24-11-99

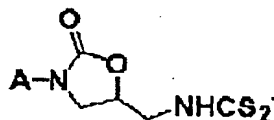
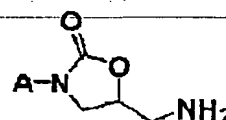
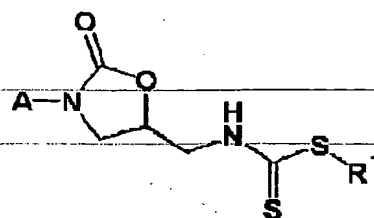
APPLICATION DATE : 04-03-99  
APPLICATION NUMBER : 11057378

APPLICANT : HOKURIKU SEIYAKU CO LTD;

INVENTOR : TOMITA YAYOI;

INT.CL. : C07D263/20 C07D413/10 // A61K 31/00  
A61K 31/42 A61K 31/42 A61K 31/44  
A61K 31/44 A61K 31/445 A61K 31/495  
A61K 31/535

TITLE : DITHIOCARBAMIC ACID DERIVATIVE



BEST AVAILABLE COPY

ABSTRACT : **PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new compound having excellent antimicrobial activities against various bacteria and fungi including multiple resistant microbe and atypical mycobacteria, and useful as an antibacterial or antifungal agent.

**SOLUTION:** This new compound is the one of formula I [ $R^1$  is a (substituted) alkyl, a (substituted)cycloalkyl, a (substituted)aryl or the like; A is a (substituted) phenyl], e.g. methyl (S)-N-[2-oxo-3-[4-(thiomorpholin-4-yl)phenyl] oxazolin-5-yl]methyldithiocarbamate. The compound is obtained, for example, by using a compound of formula II as a raw material, reacting the compound of formula II with carbon disulfide in the presence of a base such as triethylamine in the absence of a solvent or in the solvent such as diethyl ether to provide a compound of formula III, and reacting the compound of formula III with an alkylation agent of the formula  $X-R^1$  in the presence or absence of a base in the absence of the solvent or in the solvent within the temperature range from an ice-cooled temperature to 200°C.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-322729

(43)公開日 平成11年(1999)11月24日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 D 263/20

C 0 7 D 263/20

413/10

413/10

// A 6 1 K 31/00

6 3 1

A 6 1 K 31/00

6 3 1 C

31/42

6 0 1

31/42

6 3 1 G

6 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 90 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平11-57378

(22)出願日

平成11年(1999) 3 月 4 日

(31)優先権主張番号

特願平10-74982

(32)優先日

平10(1998) 3 月 9 日

(33)優先権主張国

日本 (J P)

(71)出願人 000242622

北陸製薬株式会社

福井県勝山市猪野口37号 1 番地 1

(72)発明者 吉田 敏彦

福井県勝山市猪野口37号 1 番地 1 北陸製

薬株式会社内

(72)発明者 徳山 竜光

福井県勝山市猪野口37号 1 番地 1 北陸製

薬株式会社内

(72)発明者 富田 弥生

福井県勝山市猪野口37号 1 番地 1 北陸製

薬株式会社内

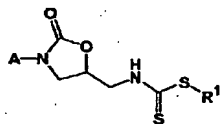
(54)【発明の名称】 ジチオカルバミド酸誘導体

(57)【要約】

【課題】抗菌剤又は抗真菌剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 次の一般式

【化1】

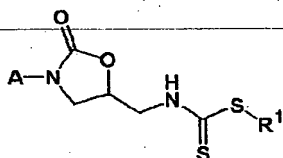


(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラールキル基を表し、Aは置換されていてもよいフェニル基を表す。)で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩は、多剤耐性菌や非定型抗酸菌を含めた各種の細菌又は真菌に対して優れた抗菌作用を有し、抗菌剤又は抗真菌剤として極めて有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 次の一般式

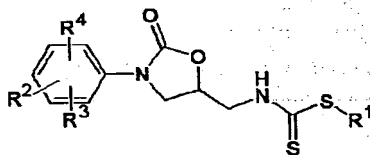
## 【化1】



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を表し、Aは置換されていてもよいフェニル基を表す。)で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

## 【請求項2】 次の一般式

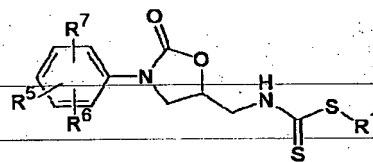
## 【化2】



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を表し、R²、R³及びR⁴は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルアミノ基、置換されていてもよいジアルキルアミノ基、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいアルカノイル基、置換されていてもよいアルカンシルホニル基、置換されていてもよいアリールカルボニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリールオキシ基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい飽和複素環基又は置換されていてもよいアリール基が縮合した飽和複素環基を表すか、あるいはR²、R³及びR⁴の任意の二つが一緒になってエチレンジオキシ基を表すか、又はベンゼン環と共に置換されていてもよい炭化水素縮合環を形成してもよい。)で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

## 【請求項3】 次の一般式

## 【化3】



(式中、R¹は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を表し、R⁵、R⁶及びR⁷は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基又は置換されていてもよいアルカノイル基を表す。)で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩。

【請求項4】 請求項1 から3のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項5】 抗菌剤である請求項1 から3のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項6】 抗真菌剤である請求項1 から3のいずれか1項に記載の医薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬として、特に抗菌剤又は抗真菌剤として有用な新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 本発明に類似する3-アリール-2-オキソオキサゾリジン骨格を有する化合物としては、特開昭60-82777号公報やジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 39巻, 673頁 (1996年) 等に、N-[(3-アリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル]アセトアミド誘導体が、又、カレント・ファーマシューチカル・デザイン (Current Pharmaceutical Design), 2巻, 175頁 (1996年) や Journal of Medicinal Chemistry, 32巻, 1673頁 (1989年) 等に、3-アリール-5-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン誘導体や3-アリール-5-ハロゲノメチル-2-オキソオキサゾリジン誘導体等が開示され、又、特開平9-316073号公報等には、N-(3-ヘテロアリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチルチオアセトアミド誘導体やN-(3-ヘテロアリール-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル-N'-メチルチオ尿素誘導体等が開示され、いずれもグラム陽性菌に対して抗菌活性を有する旨記載されている。又、米国特許第4128654号には、3-アリール-5-ハロゲノメチル-2-オキソオ

キサゾリジン誘導体が植物のカビ性病害及び細菌性病害の防御に有用である旨記載されている。しかしながら、これらの化合物の抗菌活性は未だ十分とは言えず、より優れた抗菌剤又は抗真菌剤の開発が課題とされている。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、真菌等をはじめとするさまざまな起因菌による感染症の治療剤として、抗生物質や合成抗菌剤等の作用メカニズムの異なる多種の抗菌剤が臨床に供されている。しかし、近年これらの抗菌剤による化学療法をより困難なものとしている原因の一つとして、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)等に代表される多剤耐性菌による感染症が挙げられる。一方、基礎疾患を有しすでに化学療法を受けている患者、臓器移植に伴い免疫抑制剤を投与されている患者、あるいはエイズ患者等のいわゆる易感染者においては、日和見感染症の増加が指摘されており、特に有効な抗菌剤に乏しい非定型抗酸菌症や真菌症の化学療法が問題となってきた。非定型抗酸菌症の中ではMycobacterium avium complex(Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare)を起因菌とする感染症や、真菌症の中ではカンジダ属(*Candida*)、

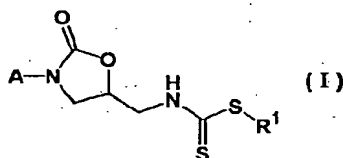
クリプトコッカス属(*Cryptococcus*)、アスペルギルス属(*Aspergillus*)等の酵母菌あるいは糸状菌を起因菌とする深在性真菌症の化学療法が特に深刻な問題となってきた。本発明は、多剤耐性菌や非定型抗酸菌を含めた各種の細菌又は真菌に対して優れた抗菌活性を有する化合物を提供することを目的としている。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、本発明に係る新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩が、多剤耐性菌や非定型抗酸菌を含めた各種の細菌又は真菌に対して優れた抗菌活性を有する化合物であることを見出し、本発明を完成させた。

【0005】即ち、本発明は次の一般式(I)

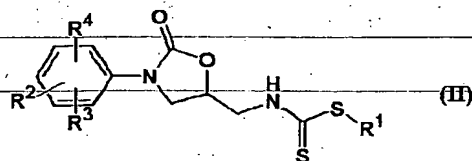
#### 【化4】



(式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラール基を表し、Aは置換されていてもよいフェニル基を表す。)で示される新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩に関するものである。

【0006】本発明の好ましい態様によれば、次の一般式(II)

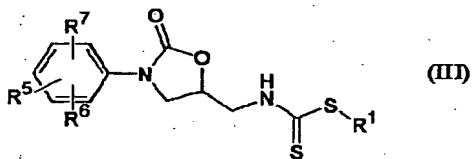
#### 【化5】



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアルキルアミノ基、置換されていてもよいジアルキルアミノ基、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル基、置換されていてもよいアルカノイル基、置換されていてもよいアルカンホルニル基、置換されていてもよいアリールカルボニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラール基、置換されていてもよいアリールオキシ基、環構成原子としてヘテロ原子を含み置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、置換されていてもよい飽和複素環基又は置換されていてもよいアリール基が縮合した飽和複素環基を表すか、あるいはR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の任意の二つが一緒になってエチレンジオキシ基を表すか、又はベンゼン環と共に置換されていてもよい炭化水素縮合環を形成してもよく、R<sup>1</sup>は前述と同意義を表す。)で示される新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩が提供される。

【0007】又、本発明の更に好ましい態様によれば、次の一般式(III)

#### 【化6】



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、各々独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基又は置換されていてもよいアルカノイル基を、R<sup>1</sup>は前述と同意義を表す。)で示される新規なジチオカルバミド酸誘導体又はその塩が提供される。

【0008】本発明の別の観点からは、本発明により、

上記のジチオカルバミド酸誘導体又はその塩を有効成分として含む医薬が提供される。本発明により提供される医薬は、例えば、抗菌剤又は抗真菌剤として好適に用いることができる。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】本発明のジチオカルバミド酸誘導体の好ましい態様である前記一般式(II)及び(III)の化合物について、具体的に説明する。この化合物は、本発明の前記一般式(I)で示されるジチオカルバミド酸誘導体に包含され、前記一般式(I)中のAで示される基として、特定の置換フェニル基又は無置換フェニル基を有していることを特徴としている。もっとも、本発明の範囲は前記一般式(II)及び(III)の化合物に限定されることはなく、Aとして置換フェニル基又は無置換フェニル基を有する化合物は、いずれも本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。

【0010】本発明の前記一般式(II)及び(III)において、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ 及び $R^7$ で示されるアルキル基としては、炭素数1~6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基等を挙げることができる。シクロアルキル基としては、炭素数3~6個のシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。(本明細書において、「シクロアルキル基」という用語は、シクロアルキル部分を含むアルキル基(例えばシクロプロピルメチル基など)を包含する概念として用いる。)

【0011】本発明の前記一般式(II)において、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 及び $R^4$ で示されるアリール基としては、環構成原子として1~4個のヘテロ原子を含んでもよい単環又は二環以上の環からなる芳香環を表し、例えば、フェニル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピラジン-2-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-4-イル基、ピラゾール-5-イル基、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、イミダゾール-5-イル基、1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基、1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル基、1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基、テトラゾ

ール-1-イル基、テトラゾール-5-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、ナフタレン-1-イル基、ナフタレン-2-イル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾフラン-3-イル基、ベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-4-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-5-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-6-イル基、ベンゾ[b]チオフェン-7-イル基、インドール-1-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、インドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基、ベンゾイミダゾール-1-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾイミダゾール-6-イル基、ベンゾイミダゾール-7-イル基、ベンゾトリアゾール-1-イル基、ベンゾトリアゾール-4-イル基、ベンゾトリアゾール-5-イル基、ベンゾトリアゾール-6-イル基、ベンゾトリアゾール-7-イル基、ベンゾオキサゾール-2-イル基、ベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキサゾール-7-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ベンゾチアゾール-7-イル基等を挙げることができる。アラルキル基は前述のアリール基が任意の位置で置換した炭素数1~4個のアルキル基を表し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、(ピリジン-2-イル)メチル基、(ピラジン-2-イル)メチル基、(ピリミジン-2-イル)メチル基、フルフリル基、テニル基、(ピロール-1-イル)メチル基、(ピラゾール-1-イル)メチル基、(イミダゾール-1-イル)メチル基、(1*H*-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル基、(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル基、(テトラゾール-5-イル)メチル基、(オキサゾール-2-イル)メチル基、(チアゾール-2-イル)メチル基、(ナフタレン-1-イル)メチル基、(ベンゾフラン-2-イル)メチル基、(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル基、(インドール-1-イル)メチル基、(ベンゾイミダゾール-1-イル)メチル基、(ベンゾトリアゾール-1-イル)メチル基、(ベンゾオキサゾール-2-イル)メチル基、(ベンゾチアゾール-2-イル)メチル基等を挙げることができる。

【0012】本発明の前記一般式(II)及び(III)に

において、 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ 及び $R^7$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が、アルケニル基としては、炭素数2～4個のアルケニル基、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ブタジエニル基等を挙げることができ、アルキニル基としては、炭素数2～4個のアルキニル基、例えば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基等を挙げることができ、又、アルコキシ基としては、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有するアルコキシ基、例えば、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $sec$ -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基、 $n$ -ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、 $n$ -ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、アルカノイル基としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基等を挙げることができる。

【0013】本発明の前記一般式(II)において、 $R^2$ ,  $R^3$ 及び $R^4$ で示されるアルキルチオ基としては、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有するアルキルチオ基、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、 $n$ -プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、 $n$ -ブチルチオ基、イソブチルチオ基、 $sec$ -ブチルチオ基、 $tert$ -ブチルチオ基、 $n$ -ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、 $n$ -ヘキシルチオ基等を挙げることができ、アルコキシカルボニル基としては、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を含有するアルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $n$ -プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、 $n$ -ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、 $sec$ -ブトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基、 $n$ -ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、 $n$ -ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0014】本発明の前記一般式(II)において、 $R^2$ ,  $R^3$ 及び $R^4$ で示されるアルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、あるいは炭素数3～6個のシクロアルキル基で置換されたアミノ基を表し、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、 $n$ -プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、 $n$ -ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、 $sec$ -ブチルアミノ基、 $tert$ -ブチルアミノ基、 $n$ -ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、 $n$ -ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、 $N$ -エチル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -メチル- $N$ - $n$ -プロピルアミノ基、 $N$ -イソプロピル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ - $n$ -ブチル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -イソブチル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ - $sec$ -

ブチル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ - $tert$ -ブチル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -メチル- $N$ - $n$ -ペンチルアミノ基、 $N$ -イソペンチル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -メチル- $N$ -ネオペンチルアミノ基、 $N$ - $n$ -ヘキシル- $N$ -メチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、 $N$ -シクロプロピル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -シクロブチル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -シクロペンチル- $N$ -メチルアミノ基、 $N$ -シクロヘキシルメチル- $N$ -メチルアミノ基等を挙げることができる。

【0015】又、本発明の前記一般式(II)において、 $R^2$ ,  $R^3$ 及び $R^4$ で示されるアルキルアミノカルボニル基又はジアルキルアミノカルボニル基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基、あるいは炭素数3～6個のシクロアルキル基で置換されたアミノカルボニル基を表し、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、 $n$ -プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、 $n$ -ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、 $sec$ -ブチルアミノカルボニル基、 $tert$ -ブチルアミノカルボニル基、 $n$ -ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ネオペンチルアミノカルボニル基、 $n$ -ヘキシルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、 $N$ -エチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ -メチル- $N$ - $n$ -プロピルアミノカルボニル基、 $N$ -イソプロピル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ - $n$ -ブチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ -イソブチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ - $sec$ -ブチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ - $tert$ -ブチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ -メチル- $N$ - $n$ -ペンチルアミノカルボニル基、 $N$ -イソペンチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ -メチル- $N$ -ネオペンチルアミノカルボニル基、 $N$ - $n$ -ヘキシル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロブチルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、 $N$ -シクロプロピル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ -シクロブチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ -シクロペンチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基、 $N$ -シクロヘキシルメチル- $N$ -メチルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

【0016】本発明の前記一般式(II)において、 $R^2$ ,  $R^3$ 及び $R^4$ で示されるアルカンスルホニル基は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基で置換されたスルホニル基を表し、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、 $n$ -プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基、 $n$ -ブタンスルホニル基、 $n$ -ヘキサンスルホニル等を挙げることができる。又、アリールカルボニル基は、前記のアリール基にカルボニル基

が置換した基を表し、例えば、ベンゾイル基、(ピリジン-2-イル)カルボニル基、(ピラジン-2-イル)カルボニル基、(ピリミジン-2-イル)カルボニル基、(フラン-2-イル)カルボニル基、テノイル基、(ピロール-1-イル)カルボニル基、(ピラゾール-1-イル)カルボニル基、(イミダゾール-1-イル)カルボニル基、(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)カルボニル基、(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)カルボニル基、(テトラゾール-5-イル)カルボニル基、(オキサゾール-2-イル)カルボニル基、(チアゾール-2-イル)カルボニル基、(ナフタレン-1-イル)カルボニル基、(ベンゾフラン-2-イル)カルボニル基、(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルボニル基、(インドール-1-イル)カルボニル基、(ベンゾイミダゾール-1-イル)カルボニル基、(ベンゾトリアゾール-1-イル)カルボニル基、(ベンゾオキサゾール-2-イル)カルボニル基、(ベンゾチアゾール-2-イル)カルボニル基等を挙げることができ、アリールオキシ基としては、例えば、フェノキシ基、(ピリジン-2-イル)オキシ基、(ピラジン-2-イル)オキシ基、(ピリミジン-2-イル)オキシ基、(フラン-2-イル)オキシ基、(チオフェン-2-イル)オキシ基、(ピロール-2-イル)オキシ基、(ピラゾール-5-イル)オキシ基、(イミダゾール-5-イル)オキシ基、(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)オキシ基、(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)オキシ基、(テトラゾール-5-イル)オキシ基、(オキサゾール-2-イル)オキシ基、(チアゾール-2-イル)オキシ基、(ナフタレン-1-イル)オキシ基、(ベンゾフラン-2-イル)オキシ基、(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)オキシ基、(インドール-4-イル)オキシ基、(ベンゾイミダゾール-4-イル)オキシ基、(ベンゾトリアゾール-4-イル)オキシ基、(ベンゾオキサゾール-2-イル)オキシ基、(ベンゾチアゾール-2-イル)オキシ基等を挙げることができる。

【0017】本発明の前記一般式(II)において、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ で示される環構成原子としてヘテロ原子を含むシクロアルキルオキシ基としては、例えば、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、ホモピペリジニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフランニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、チエタニルオキシ基、テトラヒドロチオフェニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基、オキサゾリジニルオキシ基、チアゾリジニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1-オキシドチオモルホリニルオキシ基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニルオキシ基、ホモピペラジニルオキシ基、3-アザビシクロ[3.3.0]オクタニルオキシ基、3, 7-ジアザビ

シクロ[3.3.0]オクタニルオキシ基等を挙げることができ、飽和複素環基としては、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、チエタニル基、テトラヒドロチオフェニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキシドチオモルホリニル基、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、3-アザビシクロ[3.3.0]オクタニル基、3, 7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタニル基等を挙げることができ、又、アリール基を縮合した飽和複素環基としては、例えば、インドリニル基、イソインドリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-2-イル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-イル基等を挙げることができる。

【0018】又、本発明の前記一般式(II)において、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の任意の二つが一緒になってベンゼン環と共に炭化水素縮合環を形成する場合の縮合環基としては、例えば、インダン-5-イル基、1-インダノン-5-イル基、インデン-5-イル基、インデン-6-イル基、1-インダノン-6-イル基、2-インダノン-5-イル基、1, 3-インダンジオン-5-イル基、ナフタレン-2-イル基、1(2H)-ナフタレン-6-イル基、1(2H)-ナフタレン-7-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレン-6-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレン-7-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフタレン-6-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフタレン-7-イル基、1, 2-ナフトキノ-6-イル基、1, 2-ナフトキノ-7-イル基、1, 4-ナフトキノ-6-イル基、フルオレン-2-イル基、フルオレン-3-イル基、フルオレノン-2-イル基、フルオレノン-3-イル基、アントラセン-1-イル基、アントラセン-2-イル基等を挙げることができる。

【0019】本発明の前記一般式(II)において、ある官能基について「置換されていてもよい」という場合には、その置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。このような置換基としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基、ヒドロキシアルカノイ



ル基、アルコキシアルコキシ基、アルコキシアルカノイル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジルオキシアルカノイル基、アルキルアミノアルコキシ基、ジアルキルアミノアルキルチオ基、ジアルキルアミノアルコキシ基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ハロゲンアルキル基、オキシ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アリールオキシイミノ基、カルボキシル基、アルカノイル基、アルカノイルアルキル基、カルバモイル基、アリール基、アラールキル基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、アルキルアミノカルボニルアルキル基、アルカンスルホニルアミノアルキル基等を挙げることができる。

【0020】本発明の前記一般式(III)において、ある官能基について「置換されていてもよい」という場合には、その置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。このような置換基としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、水酸基、メルカプト基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、オキシ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アリールオキシイミノ基、カルボキシル基、アルカノイル基、カルバモイル基等を挙げることができる。

【0021】本発明のジチオカルバミド酸誘導体は、オキサゾリジン環内に1個の不斉炭素有しており、置換基の種類に応じて更に1個以上の不斉炭素有する場合がある。本発明化合物に存在する不斉炭素は、それぞれ独立に(R)又は(S)配置を取ることができ、1個以上の不斉炭素に基づく光学異性体やジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

【0022】本発明のジチオカルバミド酸誘導体は、所

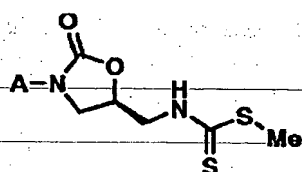
望により塩、好ましくは薬理学的に許容しうる塩に変換することができ、又、生成した塩から遊離形態の化合物に変換することもできる。本発明の化合物の塩としては、酸付加塩又はアルカリ付加塩が挙げられ、酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩もしくはリン酸塩等の鉱酸塩、又は、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マンデル酸塩、10-カンファースルホン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸塩もしくは2-ヒドロキシグルタル酸塩等の有機酸塩を用いることができる。又、アルカリ付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩もしくはアンモニウム塩等の無機アルカリ塩、又は、エタノールアミン塩、N,N-ジアルキルエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ピペリジン塩、ピペラジン塩、モルホリン塩もしくはチオモルホリン塩等の有機塩基の塩を用いることができる。

【0023】本発明のジチオカルバミド酸誘導体又はその塩は、製造条件により任意の結晶形として存在することができ、又、任意の水和物又は溶媒和物として存在することもできるが、これらの結晶形、水和物及び溶媒和物並びにそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。

【0024】本発明の好ましい化合物としては以下の様な化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。尚、表中の略語は次の意味を表す。Me:メチル基、Et:エチル基、n-Pr:n-プロピル基、i-Pr:イソプロピル基、n-Bu:n-ブチル基、i-Bu:イソブチル基、tert-Bu:tert-ブチル基、n-Pent:n-ペンチル基、n-Hex:n-ヘキシル基、Ph:フェニル基、Bn:ベンジル基。

【0025】

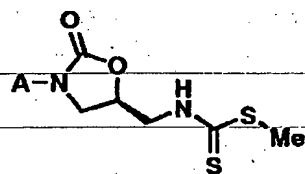
【表1】



No.	A	No.	A
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

【0026】

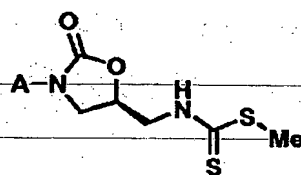
【表2】



No.	A	No.	A
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

【0027】

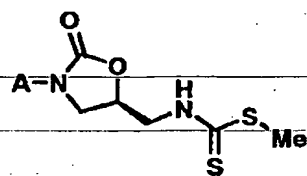
【表3】



No.	A	No.	A
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

【0028】

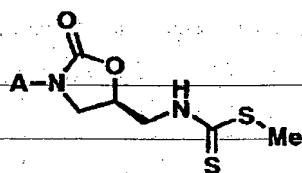
【表4】



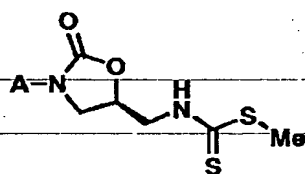
No.	A	No.	A
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

【0029】

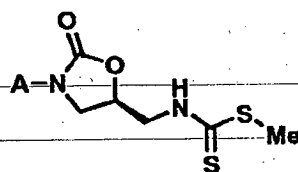
【表5】



No.	A	No.	A
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

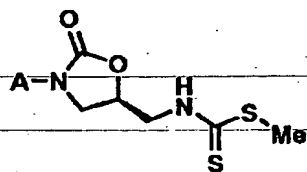


No.	A	No.	A
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

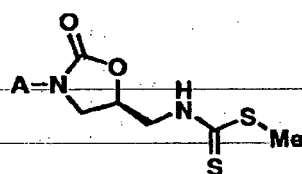


No.	A	No.	A
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	





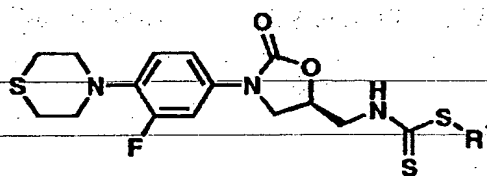
No.	A	No.	A
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	



No.	A	No.	A
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229			

【0034】

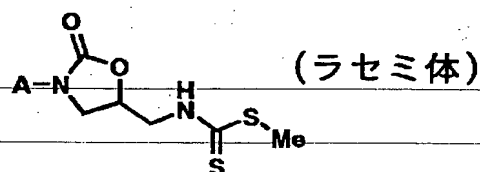
【表10】



No.	R'	No.	R'
230	Et	231	n-Pr
232	i-Pr	233	n-Bu
234	i-Bu	235	tert-Bu
236	n-Pent	237	n-Hex
238		239	
240		241	
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	
250		251	
252		253	
254		255	

【0035】

【表11】



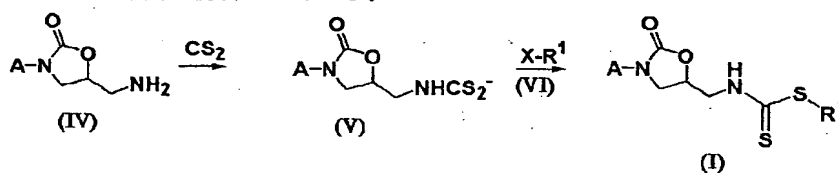
No.	A	No.	A
256		257	
258		259	
260		261	
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	
270			

【0036】本発明の前記一般式(I)で示されるジチオカルバミド酸誘導体は、例えば、以下に記載する方法により製造することができるが、当該化合物の製造方法はこれらの方法に限定されるわけではない。尚、下記の製造方法では、前記一般式(I)で示される化合物について具体的に説明するが、これらの製造方法中に前記一般式(II)及び(III)で示される化合物が包含されていることは自明である。更に、本明細書の実施例には、本発明のジチオカルバミド酸誘導体の代表的化合物についての、具体的かつ詳細な製造方法が説明されている。

従って、下記の一般的説明及び実施例の具体的説明を参照しつつ、原料化合物、反応試薬及び反応条件などを適宜選択し、必要に応じてこれらの方法に適切な修飾ないしは改変を加えることによって、当業者は、前記一般式(I)に包含される本発明の化合物をいずれも容易に製造可能である。

【0037】本発明化合物は、例えば、以下の方法で製造することができる。

【化7】



(式中、R<sup>1</sup>及びAは前述と同意義を表し、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基を表す。)即ち、本発明化合物の製造方法として、一般式(IV)で示される化合物を原料として、塩基の存在下、無溶媒あるいは溶媒中二硫化炭素を反応させ、一般式(V)で示される化合物となし、更に化合物(V)に一般式(VI)で示されるアルキル化剤

を、塩基の存在下あるいは非存在下、無溶媒あるいは溶媒中で反応させることにより製造することができる。

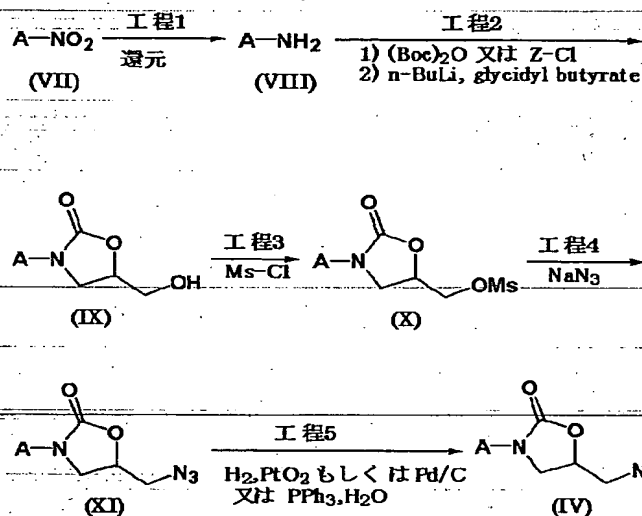
【0038】本製造方法において使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン等の有機

塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。使用される溶媒は、それ自体反応において不活性であって、かつ反応を阻害しないものであればいかなるものでもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリクトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等

の有機塩基系溶媒、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、いずれの反応も氷冷下から200℃までの範囲で行われる。

【0039】本発明化合物の製造方法において、原料となる一般式(IV)で示される化合物の一部は、特開平8-73455号公報やJournal of Medicinal Chemistry, 39巻, 673頁及び680頁(1996年)等に製造方法等が既に開示されている公知化合物である。尚、一部新規な化合物については、例えば、以下の方法で製造することができ、その製造方法の詳細については参考例に記載した。

#### 【化8】



(式中、Aは前述と同意義を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を、Zはベンジルオキシカルボニル基を、Msはメタンスルホニル基を、Phはフェニル基を表す。)

【0040】工程1においては、一般式(VII)の化合物を適当な還元方法、例えば、酸化白金、ラネーニッケル、パラジウム炭素等の触媒を用いた水素化還元法、鉄粉と塩酸、酢酸等を用いた還元法等の方法でニトロ基を還元して、一般式(VIII)の化合物を得ることができる。

【0041】工程2においては、一般式(VIII)の化合物をメタノール、テトラヒドロフラン等の適当な有機溶媒を用い、二炭酸ジ-tert-ブチルでウレタン化するか、水又はアセトン、メタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒あるいはこれらの混合溶媒を用い、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルクロリドを用いてウレタン化した後、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等の適当な非プロトン性有機溶媒中、-78℃から溶媒の加熱還流温度までの範囲で、n-ブチルリチウム等の塩基で処理し、次いでグリシジルブチレートを反応させることにより、一般

式(IX)の化合物を得ることができる。

【0042】工程3においては、一般式(IX)の化合物をメタンスルホニルクロリドを用いて、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式(X)の化合物を得ることができる。

【0043】工程4においては、一般式(X)の化合物をアジ化ナトリウムを用いて、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、氷冷下から溶媒の加熱還流温度までの範囲で反応することにより、一般式(XI)の化合物を得ることができる。

【0044】又、一般式(X)の化合物において、置換されていてもよいフェニル基Aに置換する官能基の種類によっては、一般式(XI)の化合物内における置換基の変換も可能である。一般式(XI)内での置換基変換の一例を挙げると、例えば、Aが保護された窒素原子で置換されている置換フェニル基の場合、工程4のアジ化反応を行った後、保護された窒素原子の脱保護反応を行い、次いで脱保護アミノ基に適当なアルキル化反応、アシル化反応、ウレタン化反応等を行うことができる。脱

保護反応は、窒素原子の保護基の種類に応じて種々の方法により行うことができる。例えば、保護基がアシル基等のようなアミド型保護基の場合には、酸又は塩基を用いた加水分解反応により脱保護し製造することができる。アミドの加水分解反応はそれ自体公知の方法で、酸性加水分解には塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いることができ、塩基性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いることができる。これらの酸又は塩基は水溶液として用いることもできるが、メタノール、エタノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒等の有機溶媒中や含水有機溶媒中で行うこともできる。又、窒素原子の保護基が低級アルコキシカルボニル基のようなウレタン型保護基の場合には、無溶媒、あるいは酢酸、酢酸エチル、1, 4-ジオキサン、水、メタノール、エタノール又はこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより脱保護し、製造することができる。

#### 【0045】脱保護されたアミノ基のアルキル化反応

は、塩基の存在下あるいは非存在下、適当な試薬として、例えば、ハロゲン化アルキルやアルカンスルホネート等によるアルキル化反応、あるいはアクリル酸エステルによるマイケル付加反応等により行われる。その他に、塩基の存在下、ハロゲン化アシル等によるアシル化反応、又はクロロ炭酸アルキル等によるウレタン化反応等を行うことにより、一般式 (XI) の化合物を得ることができる。

【0046】工程5においては、一般式 (XI) の化合物を適当な還元方法、例えば、酸化白金、パラジウム炭素等の触媒を用いた水素化還元法、あるいはトリフェニルホスフィン及び水を用いた方法でアジド基を還元して、一般式 (IV) で示される化合物を得ることができる。

【0047】本発明の医薬は、前記一般式 (I) で示されるジチオカルバミド酸誘導体又はその塩を有効成分として含むことを特徴としている。本発明の医薬の有効成分としては、遊離形態の上記化合物及び生理学的に許容しうる塩、並びにそれらの溶媒和物又はそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を用いることができ、2種以上の物質を組み合わせて用いてもよい。本発明の医薬としては、上記物質自体をそのまま用いてもよいが、通常は、有効成分である上記物質と、1種又は2種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態として提供されることが望ましい。

【0048】医薬組成物の形態は特に限定されないが、例えば、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、経皮粘膜吸収剤、吸入剤又は

外皮用剤などの非経口投与剤として調整することが可能である。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加剤を加え、常法により製造することができる。即ち経口投与剤及び坐剤にあっては、賦形剤（乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等）、崩壊剤（カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、コーティング剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等）、可塑剤（ポリエチレングリコール等）、基剤（ポリエチレングリコール、ハードファット等）等の製剤用成分が、注射剤、点眼剤、点耳剤にあっては水性あるいは用時溶解剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤（注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等）、pH調節剤（無機又は有機の酸あるいは塩基）、等張化剤（食塩、ブドウ糖、グリセリン等）、安定化剤等の製剤用成分が、又、眼軟膏剤、外皮用剤にあっては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤用成分（白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、流動パラフィン、綿布等）が使用される。

【0049】本発明の医薬は、例えば、抗菌剤又は抗真菌剤としてヒトを含む哺乳類の感染症の治療又は予防のために投与することができる。本発明の医薬の投与量は特に限定されず、病原菌の種類、患者の年齢、体重、疾患の重篤度などに応じて適宜の投与量を選択することが可能である。通常成人の場合、1日量として、経口投与で10～2000mg程度、非経口投与で1～1000mg程度を1日1回ないしは数回に分けて投与することができる。もっとも、治療又は予防の目的、感染の部位や病原菌の種類、患者の年齢や症状などに応じて、適宜増減することが望ましい。

#### 【0050】

【実施例】以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明の範囲はこれらの例に限定されるものではない。尚、表中の略語は次の意味を表す。Me：メチル基、Et：エチル基、*n*-Pr：*n*-プロピル基、*n*-Bu：*n*-ブチル基、Boc：*tert*-ブトキシカルボニル基、Z：ベンジルオキシカルボニル基、Ms：メタンスルホニル基、Bn：ベンジル基。

#### 【0051】参考例1

N-*tert*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノール  
4-ピペリジノール50.0gの無水テトラヒドロフラン250ml懸濁液に氷冷攪拌下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル125mlを加え30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、淡黄色液体120.5gを得た。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46(9H, s), 1.47-1.50(2H, m), 1.81-1.87(2H, m), 3.01-3.10(2H, m), 3.73-3.87(3H, m)

IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1698, 3684

マスペクトル(m/z): 201( $M^+$ )

【0052】参考例1と同様にして参考例2の化合物を得た。

【0053】参考例2

N-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジノール

性状: 黄色液体

NMRスペクトル ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.37(9H, s), 3.55-3.60(2H, m), 3.95-4.00(2H, m), 4.30-4.40(1H, m), 5.50(1H, d, J=6Hz)

IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1678, 3416

【0054】参考例3

N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン

60%水素化ナトリウム8.77gの無水N, N-ジメチルホルムアミド300ml懸濁液に室温攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノール49.0gの無水N, N-ジメチルホルムアミド190ml溶液を加えた後、ヨウ化メチル30.4mlを滴下し5時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘプタン=1:2→1:1)で精製し、無色液体44.1gを得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.45-1.55(2H, m), 1.46(9H, s), 1.80-1.90(2H, m), 3.05-3.15(2H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.35(3H, s), 3.70-3.80(2H, m)

IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1698

マスペクトル(m/z): 215( $M^+$ )

【0055】参考例4

N-tert-ブトキシカルボニル-3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン

60%水素化ナトリウム0.25gの無水N, N-ジメチルホルムアミド5ml懸濁液に室温攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジノール1.00gの無水N, N-ジメチルホルムアミド3ml溶液を加えた後、2-メトキシエチルメタンスルホネート0.98gの無水N, N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を滴下し4時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:n-ヘプタン=1:3)で精製し、無色液体0.67gを得た。

NMRスペクトル ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.37(9H, s), 3.25(3H, s), 3.41-3.45(2H, m), 3.46-3.49(2H, m), 3.64(2H, dd, J=

9.4Hz), 3.98(2H, dd, J=9.6.5Hz), 4.21-4.26(1H, m) IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1706

【0056】参考例5

4-メトキシピペリジン・塩酸塩9%塩化水素酢酸エチル溶液220mlに氷冷攪拌下、N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン43.9gの酢酸エチル220ml溶液を加えた後、2.5時間攪拌した。析出結晶を濾取し、無色結晶29.1gを得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.95-2.05(2H, m), 2.10-2.20(2H, m), 3.15-3.30(4H, m), 3.33(3H, s), 3.50-3.60(1H, m)

IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 3448

マスペクトル(m/z): 115( $M^+$ )

【0057】参考例5と同様にして参考例6の化合物を得た。

【0058】参考例6

3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン・塩酸塩

性状: 淡黄色液体

NMRスペクトル ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.26(3H, s), 3.43(2H, t, J=4.5Hz), 3.54(2H, t, J=4.5Hz), 3.75-3.80(2H, m), 4.05-4.10(2H, m), 4.35-4.40(1H, m)

IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436

マスペクトル(m/z): 131( $M^+$ )

【0059】参考例7

3-フルオロ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ニトロベンゼン

3, 4-ジフルオロニトロベンゼン15.0gとN, N-ジイソプロピルエチルアミン41mlの無水アセトニトリル150ml溶液に4-メトキシピペリジン・塩酸塩15.8gを加え5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に水及び10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去して黄褐色液体24.1gを得た。

NMRスペクトル ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.54-1.62(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 3.08-3.16(2H, m), 3.28(3H, s), 3.38-3.46(1H, m), 3.49-3.57(2H, m), 7.16(1H, t, J=8.5Hz), 7.95(1H, dd, J=14.3Hz), 7.97(1H, dd, J=8.5, 3Hz)

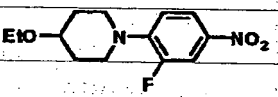
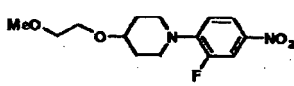
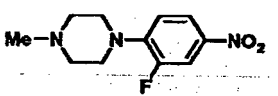
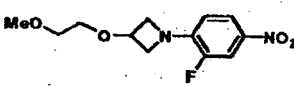
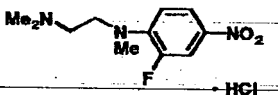
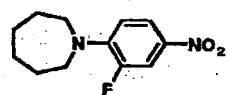
IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ : 1336, 1518

マスペクトル(m/z): 254( $M^+$ )

【0060】参考例7と同様にして参考例8から20の化合物を得た。

【0061】

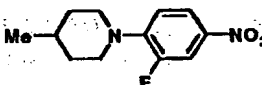
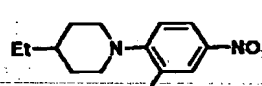
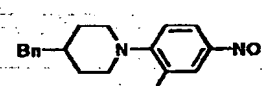
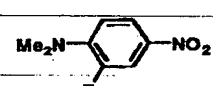
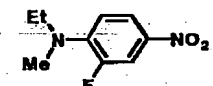
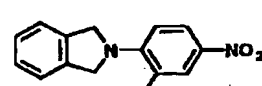
【表12】

参考例		物性[再結晶溶媒]
8		黄色針状晶[iso-PrOH] mp, 62~63°C 元素分析値 $C_{13}H_{17}FN_2O_2$ 理論値 C, 58.20; H, 6.39; N, 10.44 実験値 C, 58.10; H, 6.60; N, 10.45
9		黄色結晶[iso-Pr <sub>2</sub> O-n-Heptane] mp, 58.5~59.5°C 元素分析値 $C_{14}H_{19}FN_2O_4$ 理論値 C, 56.37; H, 6.42; N, 9.39 実験値 C, 56.36; H, 6.54; N, 9.34
10		黄褐色プリズム状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 68~68.5°C 元素分析値 $C_{11}H_{14}FN_2O_2$ 理論値 C, 55.22; H, 5.90; N, 17.56 実験値 C, 55.24; H, 5.71; N, 17.63
11		黄色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 3.27(3H, s), 3.47(2H, t, J=4.5Hz), 3.56(2H, t, J=4.5Hz), 3.95-4.00(2H, m), 4.35-4.40(2H, m), 4.45-4.50(1H, m), 6.57(1H, t, J=9Hz), 7.89(1H, dd, J=13, 2.5Hz), 7.93(1H, dd, J=9, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1326, 1532 MS(m/z): 270(M <sup>+</sup> )
12		黄色結晶[EtOH] mp, 193~194°C 元素分析値 $C_{11}H_{18}FN_2O_2 \cdot HCl$ 理論値 C, 47.57; H, 6.17; N, 15.13 実験値 C, 47.30; H, 5.89; N, 15.08
13		黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.50-1.60(4H, m), 1.70-1.85(4H, m), 3.55-3.65(4H, m), 6.96(1H, t, J=9Hz), 7.88(1H, dd, J=16, 3Hz), 7.90(1H, dd, J=9, 3Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1324, 1522 MS(m/z): 238(M <sup>+</sup> )

【0062】

【表13】



参考例		物性[再結晶溶媒]
		黄褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:0.95(3H,d,J=6Hz), 1.20-1.35(2H,m),1.55-1.65(1H,m),1.65- 1.80(2H,m),2.85-3.00(2H,m),3.60-3.7 5(2H,m),7.13(1H,t,J=9Hz),7.93(1H,dd,J =13.5,2.5Hz),7.97(1H,dd,J=9,2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :1334,1512 MS(m/z):238( $M^+$ )
14		黄褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:0.93(3H,t,J=7.5H z),1.25-1.45(5H,m),1.82(2H,d,J=5.5Hz) .2.86(2H,t,J=12Hz),3.71(2H,d,J=12Hz), 6.91(1H,t,J=9Hz),7.88(1H,dd,J=13.5,2. 5Hz),7.96(1H,dd,J=9,2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :1338,1518 MS(m/z):252( $M^+$ )
15		黄色板状晶[iso-PrOH] mp,109.5~111.5°C 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$ 理論値 C,68.77;H,6.09;N,8.91 実験値 C,68.77;H,6.03;N,8.84
16		黄色針状晶[iso-PrOH] mp,95~96°C 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ 理論値 C,52.17;H,4.93;N,15.21 実験値 C,51.93;H,4.72;N,15.21
17		黄色針状晶[n-Heptane] mp,40~41°C 元素分析値 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$ 理論値 C,54.54;H,5.59;N,14.13 実験値 C,54.26;H,5.76;N,14.19
18		黄色プリズム状晶[n-Heptane] mp,49.5~50.5°C 元素分析値 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ 理論値 C,56.60;H,6.17;N,13.20 実験値 C,56.41;H,6.01;N,13.06
19		黄色結晶[Acetone] mp,200~202°C 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$ 理論値 C,65.11;H,4.29;N,10.85 実験値 C,65.25;H,4.09;N,10.85
20		

## 【0063】参考例21

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロニ  
トロベンゼン

60%水素化ナトリウム1.38gの無水テトラヒドロ  
フラン10ml懸濁液に、氷冷攪拌下、2-ジメチルアミ  
ノエタノール3.50mlの無水テトラヒドロフラン10  
ml溶液を滴下した。同温で30分間攪拌した後、3,4  
-ジフルオロニトロベンゼン5.00gの無水テトラヒ  
ドロフラン30ml溶液を滴下し、室温で30分間攪拌し  
た。反応液を氷水に加えた後、水層を酢酸エチルで抽出

した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥  
後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラ  
フィー(シリカゲル、ジクロロメタン:メタノール=1  
0:1)で精製し、黄褐色液体7.60gを得た。  
NMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm; 2.36(6H,s), 2.82(2H,  
t,J=5.5Hz), 4.24(2H,t,J=5.5Hz), 7.05(1H,t,J=9Hz), 8.0  
0(1H,dd,J=10.5,2.5Hz), 8.05(1H,dd,J=9,2.5Hz)  
IRスペクトル  $\nu$  (liq.)  $\text{cm}^{-1}$ :1348,1526  
マスペクトル(m/z): 228( $M^+$ )

【0064】参考例21と同様にして参考例22から2

9の化合物を得た。

【表14】

【0065】

参考例		物性〔再結晶溶媒〕
22		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.99(3H,t,J=7.5 Hz), 1.77(2H,sex,J=7.5Hz), 4.09(2H,t,J=7.5Hz), 7.13(2H,d,J=9Hz), 8.18(2H,d,J=9Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1342, 1514 MS(m/z): 181(M <sup>+</sup> )
23		褐色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 7.07(1H,dd,J=9,8Hz), 7.35-7.45(2H,m), 8.05(1H,dt,J=10,2.5Hz), 8.13(1H,dd,10,2.5Hz), 8.49(1H,d,J=3 Hz), 8.53(1H,dd,J=4.5,1Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1352, 1530 MS(m/z): 234(M <sup>+</sup> )
24		黄色針状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp. 62.5~63°C 元素分析値 C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 50.24; H, 4.68; N, 6.51 実験値 C, 50.18; H, 4.54; N, 6.50
25		黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.91(2H,quin,J=6.5Hz), 2.15(6H,s), 2.37(2H,t,J=6.5Hz), 4.25(2H,t,J=6.5Hz), 7.40(1H,t,J=9Hz), 8.07-8.13(2H,m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1348, 1526 MS(m/z): 242(M <sup>+</sup> )
26		黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.55(2H,quin,J=7 Hz), 1.79(2H,quin,J=7Hz), 2.12(6H,s), 2.25(2H,t,J=7Hz), 4.23(2H,t,J=7Hz), 7.40(1H,t,J=9Hz), 8.06-8.13(2H,m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1346, 1528 MS(m/z): 256(M <sup>+</sup> )
27		黄色結晶[EtOH] mp. 170~172°C 元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·HCl 理論値 C, 42.78; H, 5.03; N, 9.98 実験値 C, 42.60; H, 4.92; N, 9.93

【0066】

【表15】

参考例		物性[再結晶溶媒]
28		淡黄色柱状晶[iso-PrOH] mp, 91.5~93°C 元素分析値 $C_{18}H_{21}FN_2O_5$ 理論値 C, 56.46; H, 6.22; N, 8.23 実験値 C, 56.36; H, 6.34; N, 8.29
29		淡黄色針状晶[EtOH] mp, 117~117.5°C 元素分析値 $C_{14}H_{17}FN_2O_5$ 理論値 C, 53.84; H, 5.49; N, 8.97 実験値 C, 53.73; H, 5.44; N, 8.97

## 【0067】参考例30

3-(2-メトキシエトキシ)-4-(モルホリン-4-イル)ニトロベンゼン

60%水素化ナトリウム4.80gの無水N,N-ジメチルホルムアミド180ml懸濁液に室温下、2-メトキシエタノール6.90mlを滴下した後、3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル)ニトロベンゼン18.0gを加え、室温下、2時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した結晶を濾取し黄褐色結晶19.7gを得た。イソプロパノールから再結晶して、融点109~110°Cの黄色針状晶を得た。

元素分析値  $C_{13}H_{18}N_2O_5$

理論値 C, 55.31; H, 6.43; N, 9.92

実験値 C, 55.23; H, 6.29; N, 9.98

【0068】参考例30と同様にして参考例31の化合物を得た。

## 【0069】参考例31

4-(モルホリン-4-イル)-3-n-プロポキシニトロベンゼン

性状 黄色プリズム状晶(再結晶溶媒:  $Et_2O$ )

融点 110~111°C

元素分析値  $C_{13}H_{18}N_2O_4$

理論値 C, 58.63; H, 6.81; N, 10.52

実験値 C, 58.62; H, 6.90; N, 10.53

## 【0070】参考例32

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロアニリン

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-フルオロニトロベンゼン2.00gと酸化白金0.02gのメタノール懸濁液を、常温で水素圧2kg/cm<sup>2</sup>下1.5時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し黄褐色液体1.78gを得た。

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm; 2.20(6H, s), 2.56(2H, t, J=6Hz), 3.93(2H, t, J=6Hz), 4.82(2H, br-s), 6.28(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 6.41(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz), 6.82(1H, t, J=9Hz)

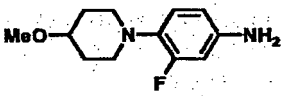
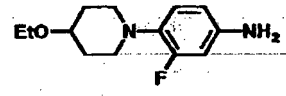
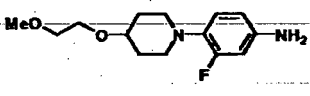
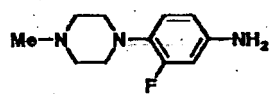
IRスペクトル  $\nu$  (liq.) cm<sup>-1</sup>: 3352

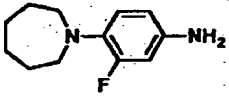
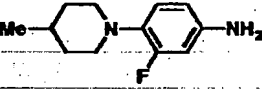
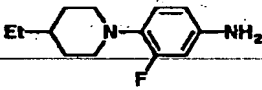
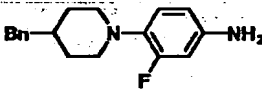
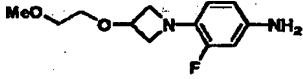
マスマスペクトル (m/z): 198(M<sup>+</sup>)

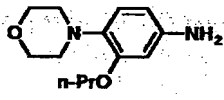
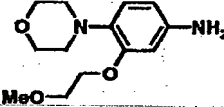
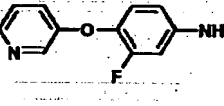
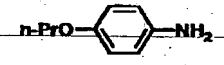
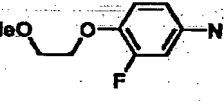
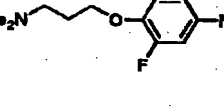
【0071】参考例32と同様にして参考例33から56の化合物を得た。

## 【0072】

【表16】

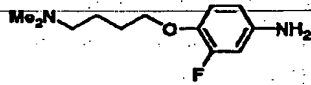
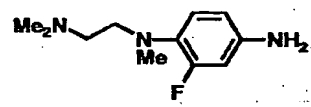
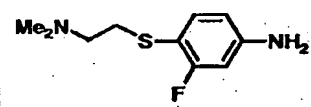
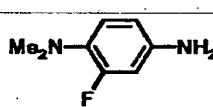
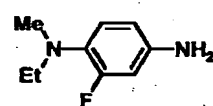
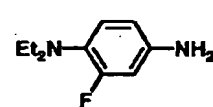
参考例		物性[再結晶溶媒]
		黒色液体
		NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.49-1.59(2H,m), 1.86-1.94(2H,m),2.59-2.67(2H,m),2.97 -3.04(2H,m),3.22-3.29(1H,m),3.25(3H, s),4.83(2H,br-s),6.29(1H,dd,J=8.5,2.5H z),6.33(1H,dd,J=14.5,2.5Hz),6.75(1H,t, J=8.5Hz)
33		IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ :3360,3448 MS(m/z):224(M <sup>+</sup> )
		黒褐色液体
		NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.11(3H,t,J=7.5H z),1.50-1.60(2H,m),1.85-1.95(2H,m),2. 60-2.70(2H,m),2.95-3.05(2H,m),3.30-3 .40(1H,m),3.47(2H,q,J=7.5Hz),4.83(2H, br-s),6.30(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),6.30(1H, dd,J=14.5,2.5Hz),6.75(1H,dd,J=9.5,8.5 Hz)
34		IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ :3360,3456 MS(m/z):238(M <sup>+</sup> )
		褐色液体
		NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.50-1.60(2H,m), 1.85-1.95(2H,m),2.60-2.65(2H,m),2.95 -3.05(2H,m),3.26(3H,s),3.35-3.40(1H, m),3.44(2H,t,J=5Hz),3.54(2H,t,J=5Hz), 4.83(2H,br-s),6.28(1H,dd,J=8.5,2.5Hz), 6.32(1H,dd,J=14.5,2.5Hz),6.75(1H,t,J= 8.5Hz)
35		IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ :3364,3464 MS(m/z):268(M <sup>+</sup> )
		茶褐色プリズム状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O]
36		mp,87~88℃ 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>2</sub> 理論値 C,63.13;H,7.71;N,20.08 実験値 C,63.10;H,7.46;N,20.08

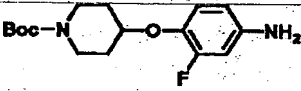
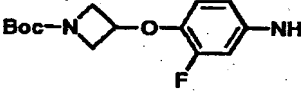
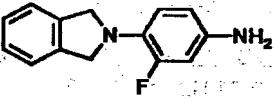
参考例		物性[再結晶溶媒]
		黒紫色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.50-1.65(4H,m), 1.65-1.75(4H,m),3.07(4H,t,J=6Hz),4.70 (2H,br-s),6.26(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),6.31 (1H,dd,J=14.5,2.5Hz),6.71(1H,t,J=8.5H z), IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :3224,3356 MS(m/z):208(M <sup>+</sup> )
37		
		黒色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:0.93(3H,d,J=6.5H z),1.20-1.30(2H,m),1.35-1.50(1H,m),1. 60-1.70(2H,m),2.45-2.60(2H,m),3.00-3 .10(2H,m),4.81(2H,br-s),6.28(1H,dd,J= 9.2,5Hz),6.32(1H,dd,J=14.5,2.5Hz),6.7 4(1H,t,J=9Hz), IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :3224,3356,3464 MS(m/z):208(M <sup>+</sup> )
38		
		黒色液体 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:0.91(3H,t,J=7.5Hz),1. .15-1.30(1H,m),1.32(2H,quin,J=7.5Hz), 1.38(1H,dd,J=12.4Hz),1.43(1H,dd,J=12 .4Hz),1.76(2H,d,J=4Hz),2.56(2H,td,J=1 1.5,2Hz),3.26(2H,d,J=11.5Hz),3.34(2H, br-s),6.39(1H,dd,J=9.2,5Hz),6.42(1H,d d,J=13.5,2.5Hz),6.82(1H,t,J=9Hz), IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :3352,3464 MS(m/z):222(M <sup>+</sup> )
39		
		褐色結晶[DMF-H <sub>2</sub> O] mp,92~93.5°C 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2$ 理論値 C,76.02;H,7.44;N,9.85 実験値 C,75.88;H,7.43;N,9.82
40		
		黒色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:3.25(3H,s),3.40-3 .45(4H,m),3.50(2H,t,J=4.5Hz),3.90-4.0 0(2H,m),4.25-4.35(1H,m),4.61(2H,br-s ) ,6.25-6.35(3H,m) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :3360,3430 MS(m/z):240(M <sup>+</sup> )
41		

参考例		物性[再結晶溶媒]
		黑色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:0.99(3H,t,J=7.5Hz),1.72(2H,sex,J=7.5Hz),2.82(4H,t,J=5Hz),3.67(4H,t,J=5Hz),3.83(2H,t,J=7.5Hz),4.59(2H,br-s),6.09(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),6.23(1H,d,J=2.5Hz),6.59(1H,d,J=8.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ :3356,3448 MS(m/z):236(M <sup>+</sup> )
42		
43		淡紫色結晶[iso-PrOH-n-Hexane] mp,91.5~92°C 元素分析値 $C_{13}H_{20}N_2O_3$ 理論値 C,61.88;H,7.99;N,11.10 実験値 C,61.72;H,7.93;N,11.05
44	 • 2HCl	淡褐色結晶[EtOH] mp,193~195°C 元素分析値 $C_{11}H_9FN_2O \cdot 2HCl$ 理論値 C,47.67;H,4.00;N,10.11 実験値 C,47.70;H,3.83;N,10.12
45		褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:0.94(3H,t,J=7.5Hz),1.65(2H,sex,J=7.5Hz),3.77(2H,t,J=7.5Hz),4.46(2H,br-s),6.50(2H,d,J=9Hz),6.63(2H,d,J=9Hz) IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ :3368,3440 MS(m/z):151(M <sup>+</sup> )
46		黑褐色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm:3.44(3H,s),3.49(2H,br-s),3.71(2H,t,J=5Hz),4.10(2H,t,J=5Hz),6.30-6.40(1H,m),6.45(1H,dd,J=12.5,2.5Hz),6.84(1H,t,J=8.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ :3368,3460 MS(m/z):185(M <sup>+</sup> )
47		褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.77(2H,quin,J=7Hz),2.12(6H,s),2.32(2H,t,J=7Hz),3.88(2H,t,J=7Hz),4.81(2H,br-s),6.29(1H,ddd,J=9.5,2.5,1.5Hz),6.38(1H,dd,J=13.5,2.5Hz),6.80(1H,t,J=9.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ :3216,3360 MS(m/z):212(M <sup>+</sup> )

【0075】

【表19】

参考例		物性[再結晶溶媒]
		赤褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.50(2H,quin,J=7 Hz),1.65(2H,quin,J=7Hz),2.11(6H,s),2.22(2H,t,J=7Hz),3.87(2H,t,J=7Hz),4.80(2H,br-s),6.29(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),6.39(1H,dd,J=13.5,2.5Hz),6.80(1H,t,J=8.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :3212,3360
48		
		黑色液体 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:2.24(6H,s),2.43(2H,t,J=7.5Hz),2.75(3H,s),3.08(2H,t,J=7.5Hz),3.54(2H,br-s),6.35-6.45(2H,m),6.84(1H,t,J=9Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :3216,3336 MS(m/z):211( $\text{M}^+$ )
49		
		赤褐色液体 NMR( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:2.23(6H,s),2.47(2H,t,J=7.5Hz),2.85(2H,t,J=7.5Hz),3.83(2H,br-s),6.35-6.45(2H,m),7.24(1H,t,J=8Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :3212,3352,3464 MS(m/z):214( $\text{M}^+$ )
50		
		淡緑色結晶 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:2.58(6H,s),4.79(2H,br-s),6.30(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),6.33(1H,dd,J=14,2.5Hz),6.73(1H,t,J=8.5Hz) IR $\nu$ (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3328,3456 MS(m/z):154( $\text{M}^+$ )
51		
		黒紫色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:0.95(3H,t,J=7.5Hz),2.57(3H,s),2.88(2H,q,J=7.5Hz),4.82(2H,br-s),6.29(1H,dd,J=9,2.5Hz),6.32(1H,dd,J=16,2.5Hz),6.75(1H,t,J=9Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :3224,3348 MS(m/z):168( $\text{M}^+$ )
52		
		灰褐色結晶 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:0.89(6H,t,J=7Hz),2.91(4H,q,J=7Hz),4.89(2H,br-s),6.25-6.35(2H,m),6.78(1H,t,J=9Hz) IR $\nu$ (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3208,3332 MS(m/z):182( $\text{M}^+$ )
53		

参考例		物性[再結晶溶媒]
		茶褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.40(9H,s),1.45-1.55(2H,m),1.75-1.85(2H,m),3.05-3.20(2H,m),3.55-3.70(2H,m),4.05-4.15(1H,m),4.90(2H,br-s),6.29(1H,ddd,J=8.5,2.5,1Hz),6.38(1H,dd,J=13.5,2.5Hz),6.84(1H,t,J=8.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :1682,3368 MS(m/z):310( $M^+$ )
54		
55		黄褐色プリズム状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp,85.5~86°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C,59.56;H,6.78;N,9.92 実験値 C,59.43;H,7.06;N,9.89
56		淡紫色板状晶[AcOEt-n-Heptane] mp,81~82°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> 理論値 C,73.66;H,5.74;N,12.27 実験値 C,73.59;H,5.49;N,12.29

## 【0077】参考例57

N-ベンジルオキシカルボニル-4-(チオモルホリン-4-イル)アニリン4-(チオモルホリン-4-イル)アニリン19.0gの10%炭酸ナトリウム水溶液190mlとアセトン190mlの混液に氷冷攪拌下、ベンジルオキシカルボニルクロリド21.0mlを滴下した。室温で3.0分間攪拌した後、析出結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡褐色結晶25.5gを得た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混液から再

結晶し、融点145~146.5°Cの無色針状晶を得た。

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

理論値 C, 65.83; H, 6.14; N, 8.53

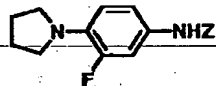
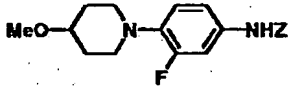
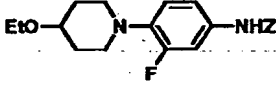
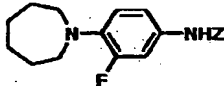
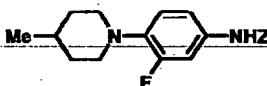
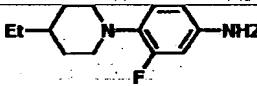
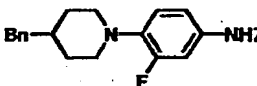
実験値 C, 65.69; H, 6.12; N, 8.38

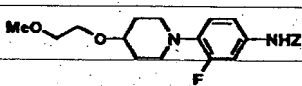
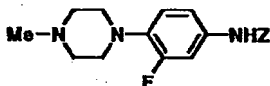
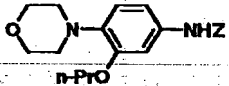
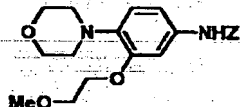

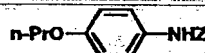

【0078】参考例57と同様にして参考例58から8の化合物を得た。

【0079】

【表21】

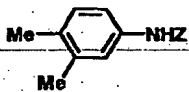
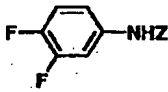

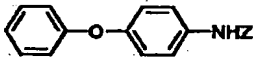
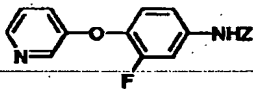
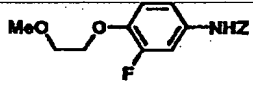
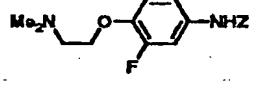
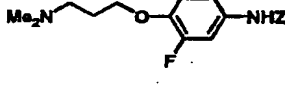


参考例		物性〔再結晶溶媒〕
58		淡紫色針狀晶[iso-PrOH] mp, 120~121°C 元素分析値 $C_{18}H_{18}FN_2O_2$ 理論値 C, 68.77; H, 6.09; N, 8.91 実験値 C, 68.88; H, 6.00; N, 8.88
59		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 107~108°C 元素分析値 $C_{20}H_{23}FN_2O_3$ 理論値 C, 67.02; H, 6.47; N, 7.82 実験値 C, 66.90; H, 6.35; N, 7.73
60		淡紫色結晶[iso-PrOH] mp, 123.5~125°C 元素分析値 $C_{21}H_{25}FN_2O_3$ 理論値 C, 67.72; H, 6.77; N, 7.52 実験値 C, 67.63; H, 6.81; N, 7.47
61		淡褐色針狀晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 78~78.5°C 元素分析値 $C_{20}H_{23}FN_2O_2$ 理論値 C, 70.15; H, 6.77; N, 8.18 実験値 C, 70.10; H, 6.77; N, 8.17
62		淡紫色針狀晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 124.5~126°C 元素分析値 $C_{20}H_{23}FN_2O_2$ 理論値 C, 70.15; H, 6.77; N, 8.18 実験値 C, 70.11; H, 6.83; N, 8.12
63		淡紫色針狀晶[iso-PrOH] mp, 114~115°C 元素分析値 $C_{21}H_{25}FN_2O_2$ 理論値 C, 70.76; H, 7.07; N, 7.86 実験値 C, 70.66; H, 7.17; N, 7.84
64		淡褐色針狀晶[iso-PrOH] mp, 113.5~115°C 元素分析値 $C_{28}H_{27}FN_2O_2$ 理論値 C, 74.62; H, 6.50; N, 6.69 実験値 C, 74.51; H, 6.23; N, 6.68

参考例		物性[再結晶溶媒]
		淡褐色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O]
65		mp, 97~98.5°C 元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 65.66; H, 6.76; N, 6.96 実験値 C, 65.59; H, 6.98; N, 6.96
66		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 136.5~137°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 66.46; H, 6.46; N, 12.24 実験値 C, 66.50; H, 6.49; N, 12.14
67		淡黄色針状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 110~111°C 元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 68.09; H, 7.07; N, 7.56 実験値 C, 67.91; H, 7.01; N, 7.55
68		無色針状晶[Et <sub>2</sub> O-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 79.5~80.5°C 元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 理論値 C, 65.27; H, 6.78; N, 7.25 実験値 C, 65.12; H, 6.67; N, 7.25
69		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 67~67.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> 理論値 C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49 実験値 C, 75.19; H, 6.82; N, 5.52
70		無色結晶[iso-PrOH] mp, 110~111°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 理論値 C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91 実験値 C, 71.52; H, 6.79; N, 4.96
71		無色結晶[n-Hexane] mp, 59.5~60.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> 理論値 C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94 実験値 C, 76.31; H, 7.56; N, 4.97

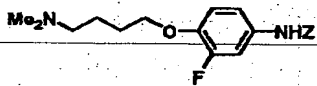
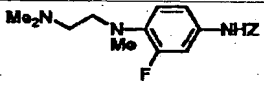
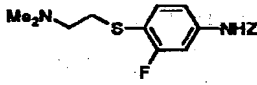
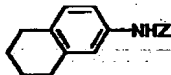
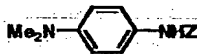
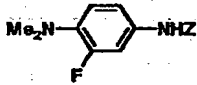
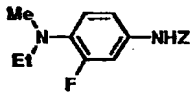
【0081】

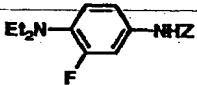
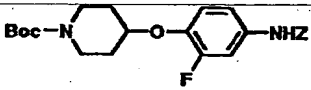
【表23】

参考例		物性[再結晶溶媒]
		無色結晶[iso-Pr <sub>2</sub> O]
72		mp, 77.5~78°C 元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> 理論値 C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49 実験値 C, 75.16; H, 6.63; N, 5.51
73		無色結晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 84~84.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> 理論値 C, 63.88; H, 4.21; N, 5.32 実験値 C, 64.09; H, 4.15; N, 5.31
74		無色針状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 123~124.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 理論値 C, 61.02; H, 4.10; N, 4.74 実験値 C, 61.12; H, 4.04; N, 4.74
75		無色針状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 107~108°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 理論値 C, 75.22; H, 5.37; N, 4.39 実験値 C, 75.32; H, 5.43; N, 4.38
76	 · HCl	淡褐色針状晶[EtOH] mp, 173~175°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl 理論値 C, 60.89; H, 4.30; N, 7.47 実験値 C, 60.84; H, 4.26; N, 7.45
77		無色結晶[AcOEt] mp, 91~92°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> FNO <sub>4</sub> 理論値 C, 63.94; H, 5.68; N, 4.39 実験値 C, 63.71; H, 5.59; N, 4.35
78		淡黄褐色プリズム状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 81.5~82°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 65.05; H, 6.37; N, 8.43 実験値 C, 64.93; H, 6.37; N, 8.46
79		黄褐色結晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 74~75°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 65.88; H, 6.69; N, 8.09 実験値 C, 65.86; H, 6.67; N, 7.98

【0082】

【表24】

参考例		物性[再結晶溶媒]
		赤褐色液体
80		NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.52(2H, quin, J=7 Hz), 1.70(2H, quin, J=7 Hz), 2.11(6H, s), 2.23(2H, t, J=7 Hz), 3.99(2H, t, J=7 Hz), 5.14(2H, s), 7.06(1H, t, J=9 Hz), 7.14(1H, dd, J=9, 1 Hz), 7.30-7.42(6H, m), 9.62(1H, br-s) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1730
		褐色液体
81		NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.25(6H, s), 2.47(2H, t, J=7.5 Hz), 2.81(3H, s), 3.18(2H, t, J=7.5 Hz), 5.19(2H, s), 6.59(1H, br-s), 6.86(1H, t, J=9.5 Hz), 6.94(1H, d, J=9.5 Hz), 7.20-7.25(1H, m), 7.30-7.45(5H, m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1732, 3180, 3320 MS(m/z): 345(M <sup>+</sup> )
82		黄褐色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.24(6H, s), 2.50(2H, t, J=7.5 Hz), 2.94(2H, t, J=7.5 Hz), 5.20(2H, s), 6.83(1H, br-s), 6.98(1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.25-7.45(7H, m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1734, 3332 MS(m/z): 348(M <sup>+</sup> )
83		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 100~100.5℃ 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> 理論値 C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98 実験値 C, 76.85; H, 7.07; N, 4.98
84		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 106.5~107.5℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36 実験値 C, 71.15; H, 6.89; N, 10.35
85		灰色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 3.64(6H, s), 5.03(2H, s), 7.13(2H, d, J=7.5 Hz), 7.26(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.30-7.55(4H, m), 7.70-7.75(1H, m), 10.3(1H, br-s) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1740 MS(m/z): 288(M <sup>+</sup> )
86		無色結晶[AcOEt-n-Heptane] mp, 60~61℃ 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 67.53; H, 6.33; N, 9.27 実験値 C, 67.32; H, 6.33; N, 9.29

参考例		物性[再結晶溶媒]
87		黒褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.96(6H, t, J=7.5 Hz), 3.06(4H, q, J=7.5 Hz), 5.15(2H, s), 6.95(1H, t, J=9 Hz), 7.12(1H, dd, J=9.2 Hz), 7.25-7.45(6H, m), 9.62(1H, br-s) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1706 MS(m/z): 316(M <sup>+</sup> )
88		赤褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.40(9H, s), 1.49-1.57(2H, m), 1.82-1.88(2H, m), 3.13-3.20(2H, m), 3.60-3.66(2H, m), 4.35-4.41(1H, m), 5.14(2H, s), 7.10-7.16(2H, m), 7.30-7.44(6H, m), 9.68(1H, br-s) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1668, 3304 MS(m/z): 444(M <sup>+</sup> )

## 【0084】参考例89

N, N'-ジ-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)アニリン  
二炭酸ジ-tert-ブチル 5.56 g のメタノール 10 ml 溶液に室温攪拌下、3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)アニリン 2.00 g のメタノール 10 ml 溶液を滴下して、室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄して黄色結晶 3.12 g を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 194~195℃ の淡

黄色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

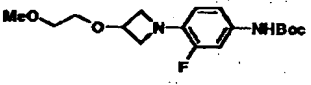
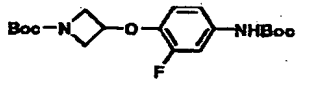
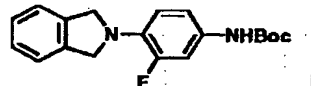
理論値 C, 60.74; H, 7.65; N, 10.63

実験値 C, 60.47; H, 7.93; N, 10.53

【0085】参考例89と同様にして参考例90から92の化合物を得た。

【0086】

【表26】

参考例		物性[再結晶溶媒]
90		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.45(9H, s), 3.26(3H, s), 3.44(2H, t, J=4.5 Hz), 3.52(2H, t, J=4.5 Hz), 3.55-3.60(2H, m), 4.00-4.10(2H, m), 4.35-4.40(1H, m), 6.46(1H, t, J=8.5 Hz), 7.04(1H, dd, J=8.5, 2 Hz), 7.22(1H, dd, J=15.2 Hz), 9.03(1H, br-s) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1724, 3328 MS(m/z): 340(M <sup>+</sup> )
91		淡褐色鱗片状晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 220~221℃ 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 理論値 C, 59.67; H, 7.12; N, 7.33 実験値 C, 59.45; H, 7.24; N, 7.37
92		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 177~180℃ 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 69.49; H, 6.45; N, 8.53 実験値 C, 69.46; H, 6.72; N, 8.61

## 【0087】参考例93

(R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリン

N-ベンジルオキシカルボニル-4-(チオモルホリン-4-イル)アニリン 25.0 g の無水テトラヒドロフ

ラン 250 ml 溶液に、窒素気流中で 1.63 mol/L n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 50 ml を -78℃ で攪拌しつつ滴下し、滴下後同温で 1 時間攪拌した。この混合液に (R)-(-)-グリシジルブチレート 11.5 ml を滴下し、滴下後同温で 1 時間攪拌後、室温で 23 時間攪拌した。この反応液に 10% 塩化アンモニウム水溶液 2

5.0mlを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶18.8gを得た。酢酸エチルから再結晶し、融点126.5~127.5℃の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{14}H_{18}N_2O_3S$

理論値 C, 57.12; H, 6.16; N, 9.52

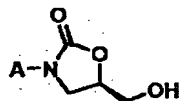
実験値 C, 56.85; H, 6.13; N, 9.25

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} -40.9^\circ$  ( $c=0.1$ , DMSO)

【0088】参考例93と同様にして参考例94から130の化合物を得た。

【0089】

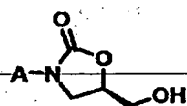
【表27】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
94		淡紫色針状晶[EtOH] mp, 178~179℃ 元素分析値 $C_{14}H_{17}FN_2O_3$ 理論値 C, 59.99; H, 6.11; N, 9.99 実験値 C, 59.97; H, 6.06; N, 9.98 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -54.9^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
95		淡褐色結晶[AcOEt] mp, 139.5~141℃ 元素分析値 $C_{18}H_{21}FN_2O_4$ 理論値 C, 59.25; H, 6.53; N, 8.64 実験値 C, 58.95; H, 6.46; N, 8.39 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -43.1^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
96		無色結晶[iso-PrOH] mp, 131~132℃ 元素分析値 $C_{17}H_{23}FN_2O_4$ 理論値 C, 60.34; H, 6.85; N, 8.28 実験値 C, 60.20; H, 7.07; N, 8.11 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -37.0^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
97		淡紫色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 141.5~143℃ 元素分析値 $C_{16}H_{21}FN_2O_3$ 理論値 C, 62.32; H, 6.86; N, 9.09 実験値 C, 62.21; H, 6.94; N, 9.01 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -42.9^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
98		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 149~149.5℃ 元素分析値 $C_{17}H_{23}FN_2O_3$ 理論値 C, 63.34; H, 7.19; N, 8.69 実験値 C, 63.17; H, 7.35; N, 8.67 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -43.0^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)
99		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 133.5~134.5℃ 元素分析値 $C_{22}H_{25}FN_2O_3$ 理論値 C, 68.73; H, 6.55; N, 7.29 実験値 C, 68.62; H, 6.68; N, 7.17 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -37.1^\circ$ ( $c=0.1$ , DMSO)

【0090】

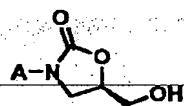
【表28】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
100		無色結晶[AcOEt] mp, 94.5~96℃ 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 58.68; H, 6.84; N, 7.60 実験値 C, 58.41; H, 7.11; N, 7.56 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -37.9° (c=0.1, DMSO)
101		淡褐色プリズム状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 118~119℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 62.32; H, 6.86; N, 9.09 実験値 C, 62.13; H, 6.98; N, 9.07 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -36.9° (c=0.1, DMSO)
102		無色針状晶[AcOEt] mp, 113~114℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 56.46; H, 6.22; N, 8.23 実験値 C, 56.30; H, 6.33; N, 8.24 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -41.2° (c=0.1, DMSO)
103		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 150~151℃ 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 58.24; H, 6.52; N, 13.58 実験値 C, 58.33; H, 6.31; N, 13.56 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -38.9° (c=0.1, DMSO)
104		淡褐色結晶[iso-PrOH] mp, 130~132℃ 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> 理論値 C, 57.71; H, 6.63; N, 10.63 実験値 C, 57.55; H, 6.87; N, 10.57 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -36.0° (c=0.1, DMSO)

【0091】

【表29】

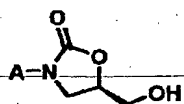


参考例	A	物性[再結晶溶媒]
		淡褐色結晶 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 1.01(3H, t, J=7.5Hz), 1.76(2H, sex, J=7.5Hz), 2.95(4H, t, J=5Hz), 3.53-3.59(1H, m), 3.62-3.68(1H, m), 3.72(4H, t, J=5Hz), 3.79(1H, dd, J=9, 6.5Hz), 3.93(2H, t, J=7.5Hz), 4.03(1H, t, J=9Hz), 4.61-4.68(1H, m), 5.07(1H, t, J=5.5Hz), 6.87(1H, d, J=9Hz), 6.93(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.29(1H, d, J=2.5Hz) IR $\nu$ (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 3396 MS(m/z): 336(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -35.1° (c=0.1, DMSO)
105		
106		無色結晶 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 2.96(4H, t, J=5Hz), 3.33(3H, s), 3.53-3.60(1H, m), 3.62-3.70(1H, m), 3.68(2H, t, J=5Hz), 3.71(4H, t, J=5Hz), 3.80(1H, dd, J=9, 6.5Hz), 4.04(1H, t, J=9Hz), 4.09(2H, t, J=5Hz), 4.61-4.68(1H, m), 5.08(1H, t, J=5.5Hz), 6.87(1H, d, J=8.5Hz), 6.98(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.28(1H, d, J=2.5Hz) IR $\nu$ (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1744, 3440 MS(m/z): 352 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -36.0° (c=0.1, DMSO)

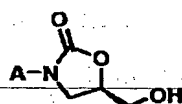
【0092】

【表30】

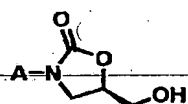




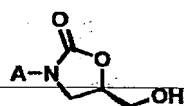
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
107		淡黄色結晶[EtOH] mp, 127.5~128.5°C 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> 理論値 C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76 実験値 C, 63.59; H, 6.39; N, 6.78 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -55.0° (c=0.1, DMSO)
108		無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.17(3H, t, J=8Hz), 2.58(2H, q, J=8Hz), 3.50~3.60(1H, m), 3.60~3.70(1H, m), 3.81(1H, dd, J=8.5, 6Hz), 4.05(1H, t, J=8.5Hz), 4.60~4.70(1H, m), 5.08(1H, t, J=5.5Hz), 7.20(2H, d, J=8.5Hz), 7.46(2H, d, J=8.5Hz) IR $\nu$ (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1720, 3480 MS(m/z): 221(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -44.9° (c=0.1, DMSO)
109		無色結晶[AcOEt] mp, 157~158.5°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 理論値 C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57 実験値 C, 61.99; H, 6.95; N, 5.55 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -41.1° (c=0.1, DMSO)
110		無色針状品 mp, 144~145.5°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> 理論値 C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53 実験値 C, 56.70; H, 6.01; N, 5.44 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -44.9° (c=0.1, DMSO)
111		無色結晶[AcOEt] mp, 140.5~142°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> 理論値 C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62 実験値 C, 67.35; H, 7.70; N, 5.65 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -49.0° (c=0.1, DMSO)



参考例	A	物性〔再結晶溶媒〕
112		無色プリズム状晶〔EtOH〕 mp, 150~151℃ 元素分析値 $C_{12}H_{15}NO_3$ 理論値 C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33 実験値 C, 65.01; H, 6.64; N, 6.28 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -45.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
113		無色プリズム状晶〔iso-PrOH〕 mp, 74.5~75℃ 元素分析値 $C_{10}H_9F_2NO_3$ 理論値 C, 52.41; H, 3.96; N, 6.11 実験値 C, 52.34; H, 3.98; N, 6.14 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -51.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
114		無色針状晶〔iso-PrOH〕 mp, 121.5~123℃ 元素分析値 $C_{11}H_9F_3NO_3$ 理論値 C, 50.58; H, 3.86; N, 5.36 実験値 C, 50.58; H, 3.71; N, 5.37 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -44.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
115		無色針状晶〔AcOEt-n-Hexane〕 mp, 93~94℃ 元素分析値 $C_{15}H_{15}NO_4$ 理論値 C, 67.36; H, 5.30; N, 4.91 実験値 C, 67.28; H, 5.30; N, 4.92 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -46.4^\circ$ (c=0.4, MeOH)
116		淡橙色結晶〔AcOEt〕 mp, 137~139℃ 元素分析値 $C_{15}H_{13}FN_2O_4$ 理論値 C, 59.21; H, 4.31; N, 9.21 実験値 C, 59.08; H, 4.48; N, 9.05 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -39.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
117		淡褐色針状晶〔iso-PrOH〕 mp, 119~120℃ 元素分析値 $C_{13}H_{16}FNO_5$ 理論値 C, 54.73; H, 5.65; N, 4.91 実験値 C, 54.58; H, 5.55; N, 4.89 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -40.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)



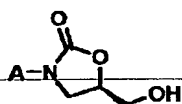
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
118		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 127~128°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 56.37; H, 6.42; N, 9.39 実験値 C, 56.32; H, 6.22; N, 9.37 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -42.2° (c=0.1, DMSO)
119		淡黄褐色プリズム状晶[AcOEt] mp, 80~81°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 57.68; H, 6.78; N, 8.97 実験値 C, 57.59; H, 6.74; N, 8.95 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -38.2° (c=0.1, DMSO)
120		無色針状晶[iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 66~66.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 58.88; H, 7.10; N, 8.58 実験値 C, 58.64; H, 6.81; N, 8.49 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -38.8° (c=0.1, DMSO)
121		淡黄色柱状晶[iso-PrOH] mp, 111~112°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 57.86; H, 7.12; N, 13.50 実験値 C, 57.96; H, 7.12; N, 13.40 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -40.0° (c=0.1, DMSO)
122		黄褐色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.25(6H, s), 2.51(2H, t, J=7.5Hz), 2.97(2H, t, J=7.5Hz), 3.76(1H, d, J=12.5, 4.5Hz), 3.85-4.10(3H, m), 4.70-4.80(1H, m), 7.20(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.41(1H, t, J=8.5Hz), 7.47(1H, dd, J=11.5, 2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 3388 MS(m/z): 314(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -45.2° (c=0.1, DMSO)



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
123		無色針状晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 183~185°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 61.00; H, 6.83; N, 11.86 実験値 C, 60.90; H, 6.95; N, 11.86 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -53.8° (c=0.1, DMSO)
124		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 128~130°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 56.69; H, 5.95; N, 11.02 実験値 C, 56.66; H, 6.24; N, 10.97 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -51.1° (c=0.1, DMSO)
125		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 95~96°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 58.20; H, 6.39; N, 10.44 実験値 C, 58.06; H, 6.53; N, 10.36 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -54.8° (c=0.1, DMSO)
126		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.99(3H, t, J=7.5 Hz), 3.11(2H, q, J=7.5 Hz), 3.56(1H, dd, J=12, 3.5 Hz), 3.66(1H, dd, J=12, 3.5 Hz), 3.79(1H, dd, J=9, 6.5 Hz), 4.04(1H, t, J=9 Hz), 4.60-4.70(1H, m), 5.09(1H, br-s), 7.03(1H, t, J=9 Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.44(1H, d, J=15, 2.5 Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1748, 3416 MS(m/z): 282(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -39.2° (c=0.1, DMSO)
127		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 145.5~146.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> 理論値 C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66 実験値 C, 67.88; H, 7.23; N, 5.68 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -51.1° (c=0.1, DMSO)

【0096】

【表34】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
128		無色結晶[EtOH] mp, 109~110°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> 理論値 C, 58.53; H, 6.63; N, 6.83 実験値 C, 58.28; H, 6.54; N, 6.83 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -32.0° (c=0.1, DMSO)
129		淡黄褐色プリズム状晶[AcOEt] mp, 157~158°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> 理論値 C, 56.54; H, 6.06; N, 7.33 実験値 C, 56.42; H, 6.32; N, 7.26 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -30.1° (c=0.1, DMSO)
130		淡褐色結晶[DMF] mp, 243~245°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 65.84; H, 5.22; N, 8.53 実験値 C, 65.72; H, 5.10; N, 8.67 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -43.2° (c=0.1, DMSO)

## 【0097】参考例131

(R)-5-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン

(R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン10.0gとトリエチルアミン10.5mlのジクロロメタン200ml溶液に氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド3.20mlを滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水200mlを加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテ

ルで洗浄し、灰褐色結晶11.5gを得た。酢酸エチルから再結晶し、融点174.5~175.5°Cの無色プリズム状晶を得た。

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

理論値 C, 48.37; H, 5.41; N, 7.52

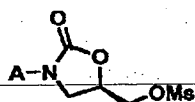
実験値 C, 48.41; H, 5.33; N, 7.36

比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  -54.2° (c=0.1, DMSO)

【0098】参考例131と同様にして参考例132から170の化合物を得た。

【0099】

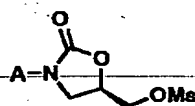
【表35】



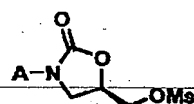
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
132		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 111~112°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 50.27; H, 5.34; N, 7.82 実験値 C, 50.10; H, 5.30; N, 7.73 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -50.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
133		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 124.5~125.5°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S 理論値 C, 50.74; H, 5.76; N, 6.96 実験値 C, 50.50; H, 5.66; N, 6.87 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -49.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
134		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 128~128.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S 理論値 C, 51.91; H, 6.05; N, 6.73 実験値 C, 51.80; H, 6.29; N, 6.69 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -47.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
135		淡紫色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 155~156.5°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 52.84; H, 6.00; N, 7.25 実験値 C, 52.65; H, 6.22; N, 7.07 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -52.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
136		無色板状晶[EtOH] mp, 155~156°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 53.99; H, 6.29; N, 7.00 実験値 C, 53.74; H, 6.40; N, 6.87 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -51.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
137		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 131~132°C 元素分析値 C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 59.72; H, 5.88; N, 6.06 実験値 C, 59.74; H, 5.79; N, 6.04 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -39.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)

【0100】

【表36】

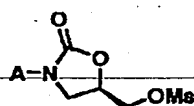


参考例	A	物性[再結晶溶媒]
138		淡褐色針状晶[AcOEt] mp, 124~124.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 51.11; H, 6.10; N, 6.27 実験値 C, 50.82; H, 6.34; N, 6.25 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -47.8^\circ$ (c=0.1, DMSO)
139		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 121~122.5°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 52.84; H, 6.00; N, 7.25 実験値 C, 52.57; H, 6.16; N, 7.20 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -52.8^\circ$ (c=0.1, DMSO)
140		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 3.22(3H, s), 3.26(3H, s), 3.45(2H, t, J=5Hz), 3.53(2H, t, J=5Hz), 3.60-3.70(2H, m), 3.77(1H, dd, J=9.5, 6.5Hz), 4.10-4.15(3H, m), 4.35-4.45(1H, m), 4.44(1H, dd, J=11.5, 5.5Hz), 4.49(1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.90-5.00(1H, m), 6.58(1H, t, J=9Hz), 7.12(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.37(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754 MS(m/z): 418(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -45.7^\circ$ (c=0.1, DMSO)
141		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 159.5~160.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 49.60; H, 5.72; N, 10.85 実験値 C, 49.58; H, 5.46; N, 10.75 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -49.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
142		無色プリズム状晶[MeOH] mp, 182.5~183.5°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S 理論値 C, 50.73; H, 5.96; N, 8.87 実験値 C, 50.63; H, 6.11; N, 8.88 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -46.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)

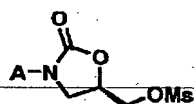


参考例	A	物性[再結晶溶媒]
143		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 100.5~101.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 50.22; H, 6.09; N, 6.51 実験値 C, 50.12; H, 6.00; N, 6.39 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -44.2° (c=0.1, DMSO)
144		無色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.01(3H, t, J=7.5 Hz), 1.76(2H, sex, J=7.5 Hz), 2.96(4H, t, J=5 Hz), 3.23(3H, s), 3.72(4H, t, J=5 Hz), 3.80(1H, dd, J=9.6, 5 Hz), 3.93(2H, t, J=7.5 Hz), 4.15(1H, t, J=9 Hz), 4.44(1H, dd, J=11.5, 5 Hz), 4.50(1H, dd, J=11.5, 3 Hz), 4.93-5.00(1H, m), 6.88(1H, d, J=8.5 Hz), 6.93(1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.27(1H, d, J=2.5 Hz) IR $\nu$ (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754 MS(m/z): 414(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -41.9° (c=0.1, DMSO)
145		淡褐色結晶[iso-PrOH] mp, 128~130°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> S 理論値 C, 50.52; H, 5.30; N, 4.91 実験値 C, 50.23; H, 5.30; N, 4.83 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -54.0° (c=0.1, DMSO)
146		淡褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.32(3H, s), 3.23(3H, s), 3.83(1H, dd, J=9.6 Hz), 4.18(1H, t, J=9 Hz), 4.45(1H, dd, J=11.5, 5.5 Hz), 4.51(1H, dd, J=11.5, 3 Hz), 4.96-5.01(1H, m), 6.96(1H, d, J=7.5 Hz), 7.27(1H, t, J=7.5 Hz), 7.30-7.40(2H, m) IR $\nu$ (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754 MS(m/z): 285(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -55.8° (c=0.1, DMSO)

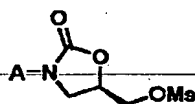




参考例	A	物性[再結晶溶媒]
147		淡黄色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 113~113.5°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S 理論値 C, 52.16; H, 5.72; N, 4.68 実験値 C, 51.91; H, 5.56; N, 4.63 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -52.9° (c=0.1, DMSO)
148		無色結晶[iso-PrOH] mp, 86.5~88.5°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S 理論値 C, 52.16; H, 5.72; N, 4.68 実験値 C, 52.07; H, 5.93; N, 4.69 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -59.1° (c=0.1, DMSO)
149		無色結晶[MeOH] mp, 109~110.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S 理論値 C, 55.03; H, 6.47; N, 4.28 実験値 C, 54.86; H, 6.25; N, 4.36 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -52.9° (c=0.1, DMSO)
150		褐色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 3.23(3H, s), 3.84(1H, dd, J=9.6, 5.5 Hz), 4.19(1H, t, J=9 Hz), 4.46(1H, dd, J=11.5, 5.5 Hz), 4.50(1H, dd, J=11.5, 3 Hz), 4.95-5.05(1H, m), 7.30-7.35(1H, m), 7.45(1H, dd, J=20.5, 9 Hz), 7.65-7.75(1H, m) IR ν(KBr) cm <sup>-1</sup> : 1732 MS(m/z): 307(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -55.7° (c=0.1, DMSO)
151		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 103~105°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S 理論値 C, 42.48; H, 3.56; N, 4.13 実験値 C, 42.41; H, 3.43; N, 4.03 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -55.1° (c=0.1, DMSO)



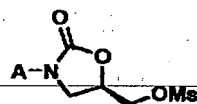
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
152		無色鱗片状晶[MeOH] mp, 149~150°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub> S 理論値 C, 47.83; H, 5.02; N, 4.65 実験値 C, 48.02; H, 4.95; N, 4.72 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -57.5° (c=0.5, DMSO)
153		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 85.5~87.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub> S 理論値 C, 51.05; H, 5.81; N, 4.25 実験値 C, 50.77; H, 5.93; N, 4.30 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -48.9° (c=0.1, DMSO)
154		無色針状晶[AcOEt] mp, 137~139°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub> S 理論値 C, 47.12; H, 5.17; N, 4.23 実験値 C, 46.98; H, 5.32; N, 4.12 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -52.1° (c=0.1, DMSO)
155		淡褐色鱗片状晶[AcOEt] mp, 106~107°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> S 理論値 C, 56.19; H, 4.72; N, 3.85 実験値 C, 55.97; H, 4.72; N, 3.84 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -59.3° (c=0.5, MeOH)
156		無色板状晶[EtOH] mp, 120~121°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S 理論値 C, 50.26; H, 3.95; N, 7.33 実験値 C, 50.24; H, 3.93; N, 7.27 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -51.1° (c=0.1, DMSO)
157		無色結晶[EtOH] mp, 72.5~74°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>7</sub> S 理論値 C, 46.28; H, 4.99; N, 3.85 実験値 C, 46.22; H, 4.95; N, 3.83 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -51.2° (c=0.1, DMSO)



参考例	A	物性〔再結晶溶媒〕
158		無色結晶〔iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O〕 mp, 61.5~62.5℃ 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·1/4H <sub>2</sub> O 理論値 C, 47.30; H, 5.69; N, 7.35 実験値 C, 47.00; H, 5.44; N, 7.20 比旋光度〔α〕 <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 45.9° (c=0.1, DMSO)
159		黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.84(2H, quin, J=6.5Hz), 2.15(6H, s), 2.37(2H, t, J=6.5Hz), 3.23(3H, s), 3.80(1H, dd, J=9.6Hz), 4.06(2H, t, J=6.5Hz), 4.15(1H, t, J=9Hz), 4.45(1H, dd, J=11.5, 4.5Hz), 4.51(1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.95-5.00(1H, m), 7.15-7.24(2H, m), 7.52(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754 MS(m/z): 390(M <sup>+</sup> ) 比旋光度〔α〕 <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 48.9° (c=0.1, DMSO)
160		淡黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.53(2H, quin, J=7Hz), 1.72(2H, quin, J=7Hz), 2.12(6H, s), 2.24(2H, t, J=7Hz), 3.23(3H, s), 3.80(1H, dd, J=9.6Hz), 4.04(2H, t, J=7Hz), 4.15(1H, t, J=9Hz), 4.45(1H, dd, J=11.5, 5.5Hz), 4.49(1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.95-5.00(1H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.31-7.38(1H, m), 7.49-7.54(1H, m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1756 比旋光度〔α〕 <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 14.0° (c=0.1, DMSO)
161		淡黄色プリズム状晶〔EtOH〕 mp, 143~144.5℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S·HCl 理論値 C, 45.12; H, 5.92; N, 9.87 実験値 C, 44.99; H, 5.88; N, 9.72 比旋光度〔α〕 <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 41.1° (c=0.1, DMSO)

【0105】

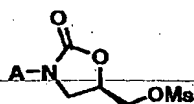
【表41】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
162		<p>橙色液体</p> <p>NMR(CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> ppm: 2.26(6H, s), 2.52(2H, t, J=7.5Hz), 2.98(2H, t, J=7.5Hz), 3.10(3H, s), 3.95(1H, dd, J=9.6Hz), 4.14(1H, t, J=9Hz), 4.43(1H, dd, J=11.5, 4Hz), 4.50(1H, dd, J=11.5, 4Hz), 4.90-5.00(1H, m), 7.18(1H, d, J=8.5, 2.5Hz), 7.42(1H, t, J=8.5Hz), 7.46(1H, dd, J=11.5, 2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1176, 1358, 1758, 3432</p> <p>MS(m/z): 392(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup> -53.4° (c=0.1, DMSO)</p>
163		<p>無色プリズム状晶[AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O]</p> <p>mp. 141.5~143°C</p> <p>元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S</p> <p>理論値 C, 49.67; H, 5.77; N, 8.91</p> <p>実験値 C, 49.41; H, 5.64; N, 8.84</p> <p>比旋光度[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup> -55.9° (c=0.1, DMSO)</p>
164		<p>淡黄褐色無晶形固体</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm: 2.88(6H, s), 3.23(3H, s), 3.82(1H, dd, J=9.6Hz), 4.18(1H, t, J=9Hz), 4.45(1H, dd, J=11.5, 5.5Hz), 4.50(1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.95-5.05(1H, m), 7.20-7.30(2H, m), 7.52(1H, d, J=14Hz)</p>
165		<p>IR <math>\nu</math> (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1758</p> <p>MS(m/z): 332(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup> -41.5° (c=0.1, DMSO)</p>
165		<p>淡紫色結晶[AcOEt-iso-Pr<sub>2</sub>O]</p> <p>mp. 66~67°C</p> <p>元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S</p> <p>理論値 C, 48.55; H, 5.53; N, 8.09</p> <p>実験値 C, 48.20; H, 5.64; N, 7.94</p> <p>比旋光度[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup> -58.5° (c=0.1, DMSO)</p>

【0106】

【表42】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
166		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.00(6H, t, J=7Hz), 3.15(4H, q, J=7Hz), 3.23(3H, s), 3.81(1H, d, J=9.6Hz), 4.16(1H, t, J=9Hz), 4.45(1H, d, J=11.5, 5.5Hz), 4.50(1H, dd, J=11.5, 3Hz), 4.95-5.05(1H, m), 7.05-7.15(1H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.40-7.50(1H, m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1178, 1360, 1756, MS(m/z): 360(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -42.2° (c=0.1, DMSO)
167		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 100.5~102.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>5</sub> S 理論値 C, 55.37; H, 5.89; N, 4.30 実験値 C, 55.11; H, 6.02; N, 4.27 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -58.1° (c=0.1, DMSO)
168		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 126~127.5°C 元素分析値 C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 51.63; H, 5.98; N, 5.73 実験値 C, 51.44; H, 6.18; N, 5.68 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -37.9° (c=0.1, DMSO)
169		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 114.5~117°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 49.56; H, 5.47; N, 6.08 実験値 C, 49.46; H, 5.67; N, 6.03 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -46.0° (c=0.1, DMSO)
170		淡褐色板状晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 201~203°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S 理論値 C, 56.15; H, 4.71; N, 6.89 実験値 C, 56.13; H, 4.62; N, 6.93 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -51.2° (c=0.1, DMSO)

## 【0107】参考例171

(R)-5-アジドメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン

(R)-5-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン 11.5g とアジ化ナトリウム 8.35g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 110ml 懸濁液を、65°C で 5 時間加熱攪拌した。冷後、反応液に水 200ml を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去

した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、灰褐色結晶 8.85g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 110~111°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S

理論値 C, 52.65; H, 5.37; N, 21.93

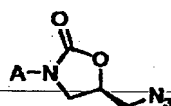
実験値 C, 52.47; H, 5.35; N, 21.65

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-124.4° (c=0.1, DMSO)

【0108】参考例171と同様にして参考例172から212の化合物を得た。

【0109】

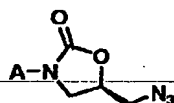
【表43】



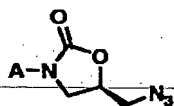
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
172		無色結晶[AcOEt] mp.109~109.5℃ 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,55.08;H,5.28;N,22.94 実験値 C,54.88;H,5.12;N,22.70 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -136.4° (c=0.1,DMSO)
173		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.89~90℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,55.01;H,5.77;N,20.05 実験値 C,54.83;H,5.72;N,19.88 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -118.5° (c=0.1,DMSO)
174		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp.66~67℃ 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C,55.19;H,6.10;N,19.27 実験値 C,56.05;H,6.36;N,19.23 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -110.5° (c=0.1,DMSO)
175		淡紫色プリズム状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.97.5~98.5℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,57.65;H,6.05;N,21.01 実験値 C,57.69;H,6.21;N,20.90 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -122.4° (c=0.1,DMSO)
176		無色板状晶[EtOH] mp.99~100℃ 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,58.78;H,6.38;N,20.16 実験値 C,58.66;H,6.47;N,20.06 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -117.3° (c=0.1,DMSO)
177		無色針状晶[MeOH] mp.138.5~140.5℃ 元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,64.53;H,5.91;N,17.10 実験値 C,64.42;H,5.71;N,17.14 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -89.1° (c=0.1,DMSO)

【0110】

【表44】



参考例	A	物性〔再結晶溶媒〕
178		淡褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 1.55-1.65(2H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.75-2.80(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.27(3H, s), 3.40-3.50(1H, m), 3.45(2H, t, J=5Hz), 3.56(2H, t, J=5Hz), 3.67(1H, dd, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.10(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.06(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.45(1H, dd, J=15, 2.5Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ : 1756, 2112 MS(m/z): 393( $M^+$ ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -100.3° (c=0.1, DMSO)
179		褐色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 3.26(3H, s), 3.45(2H, t, J=4.5Hz), 3.53(2H, t, J=4.5Hz), 3.60-3.75(5H, m), 4.08(1H, t, J=9Hz), 4.05-4.15(2H, m), 4.35-4.45(1H, m), 4.80-4.90(1H, m), 6.58(1H, t, J=8.5Hz), 7.12(1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.38(1H, dd, J=14.5, 2Hz) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ : 1752, 2112 MS(m/z): 365( $M^+$ ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -91.4° (c=0.1, DMSO)
180		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 67~67.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 57.65; H, 6.05; N, 21.01 実験値 C, 57.66; H, 6.09; N, 21.05 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -122.6° (c=0.1, DMSO)
181		無色鱗片状晶[iso-PrOH] mp, 106.5~107°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 53.88; H, 5.73; N, 25.14 実験値 C, 53.88; H, 5.63; N, 25.14 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -118.5° (c=0.1, DMSO)

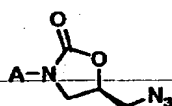


参考例	A	物性[再結晶溶媒]
182		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp, 112~113℃ 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C, 54.28; H, 5.99; N, 19.99 実験値 C, 54.20; H, 6.09; N, 20.07 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -101.9° (c=0.1, DMSO)
183		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp, 86.5~87℃ 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 56.50; H, 6.41; N, 19.38 実験値 C, 56.70; H, 6.57; N, 19.41 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -108.6° (c=0.1, DMSO)
184		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.96(4H, t, J=5Hz), 3.33(3H, s), 3.64-3.79(9H, m), 4.08-4.14(3H, m), 4.82-4.88(1H, m), 6.88(1H, d, J=8.5Hz), 6.98(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.26(1H, d, J=2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2112 MS(m/z): 377(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -98.0° (c=0.1, DMSO)
185		赤褐色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.33(3H, s), 3.59(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.68(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.84(1H, dd, J=9.6Hz), 4.08(1H, t, J=9Hz), 4.74-4.80(1H, m), 7.18(2H, d, J=8Hz), 7.41(2H, d, J=8Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2112 MS(m/z): 232(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -119.1° (c=0.1, DMSO)
186		無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.32(3H, s), 3.68(1H, dd, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.13(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.95(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, t, J=8Hz), 7.30-7.40(2H, m) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1736, 2116 MS(m/z): 232(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -148.1° (c=0.1, DMSO)

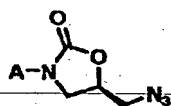
【0112】

【表46】





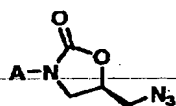
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
187		淡褐色結晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.85~85.5℃ 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,58.53;H,5.73;N,22.75 実験値 C,58.30;H,5.59;N,22.46 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -140.4° (c=0.1,DMSO)
188		淡黄色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm:1.17(3H,t,J=8Hz),2.59(2H,t,J=8Hz),3.67(1H,dd,J=13.5,5.5Hz),3.70-3.80(2H,m),4.13(1H,t,J=9Hz),4.80-4.90(1H,m),7.22(2H,d,J=8.5Hz),7.45(2H,d,J=8.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> :1752,2112 MS(m/z):246(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -140.9° (c=0.1,DMSO)
189		無色プリズム状結晶[AcOEt-n-Hexane] mp.80~81℃ 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C,53.22;H,4.87;N,22.57 実験値 C,53.28;H,4.96;N,22.60 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -158.5° (c=0.5,MeOH)
190		淡褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm:3.67(1H,dd,J=13.5,5.6Hz),3.70-3.80(2H,m),3.74(3H,s),3.76(3H,s),4.12(1H,t,J=9Hz),4.80-4.90(1H,m),6.90-7.00(2H,m),7.30(1H,d,J=2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> :1750,2112 MS(m/z):278(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -113.5° (c=0.1,DMSO)



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
191		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.71(2H, sex, J=7.5Hz), 3.66(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.70-3.80(2H, m), 3.91(2H, t, J=7.5Hz), 4.10(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.95(2H, d, J=9Hz), 7.43(2H, d, J=9Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 276(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -114.9° (c=0.1, DMSO)</p>
192		<p>黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.30(2H, sex, J=7.5Hz), 1.54(2H, quin, J=7.5Hz), 2.56(2H, t, J=7.5Hz), 3.67(1H, d, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.13(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.20(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.5Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1754, 2112</p> <p>MS(m/z): 274(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -132.6° (c=0.1, DMSO)</p>
193		<p>無色液体</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.68(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.75(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.78(1H, dd, J=9.5, 5.5Hz), 4.14(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.22(2H, t, J=9Hz), 7.58(2H, dd, J=9.4Hz)</p> <p>IR ν (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1754, 2112</p> <p>MS(m/z): 236(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -127.3° (c=0.1, DMSO)</p>
194		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.70(1H, dd, J=14.5, 5.5Hz), 3.75(1H, dd, J=14.3Hz), 3.79(1H, d, J=9.6Hz), 4.14(1H, t, J=9Hz), 4.85-4.95(1H, m), 7.30-7.35(1H, m), 7.45(1H, dd, J=20.9Hz), 7.65-7.75(1H, m)</p> <p>IR ν (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1760, 2116</p> <p>MS(m/z): 254(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -128.8° (c=0.1, DMSO)</p>

【0114】

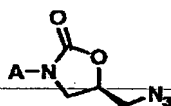
【表48】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
195		無色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm:3.69(1H,dd,J=13.5,5.5Hz),3.76(1H,dd,J=13.5,3.5Hz),3.78(1H,dd,J=9.6Hz),4.14(1H,t,J=9Hz),4.85-4.95(1H,m),7.44(2H,d,J=9Hz),7.58(2H,d,J=9Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> :1754,2112 MS(m/z):252(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -144.4° (c=0.1,DMSO)
196		無色針状晶[iso-PrOH] mp,75.5~77°C 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,46.16;H,3.17;N,19.58 実験値 C,46.24;H,3.00;N,19.68 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -118.8° (c=0.1,DMSO)
197		無色プリズム状晶[AcOEt-n-Hexane] mp,90~91°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C,61.93;H,4.55;N,18.06 実験値 C,62.10;H,4.49;N,17.97 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -140.4° (c=0.5,MeOH)
198		淡褐色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm:3.61(1H,dd,J=13,4.5Hz),3.75(1H,dd,J=13,4.5Hz),3.87(1H,dd,J=8.5,6Hz),4.10(1H,t,J=8.5Hz),4.75-4.85(1H,m),7.14(1H,t,J=9Hz),7.20-7.30(3H,m),7.63(1H,dd,J=12.5,3Hz),8.35(1H,d,J=3.5Hz),8.38(1H,d,J=2Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> :1756,2112 MS(m/z):329(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -118.7° (c=0.1,DMSO)
199		無色板状晶[EtOH] mp,75~76°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C,50.32;H,4.87;N,18.06 実験値 C,50.27;H,4.94;N,18.01 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -119.8° (c=0.1,DMSO)

【0115】

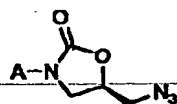
【表49】



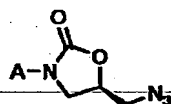
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
200		無色プリズム状晶[iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 91~92°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 52.01; H, 5.61; N, 21.66 実験値 C, 51.99; H, 5.44; N, 21.60 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -114.1° (c=0.1, DMSO)
201		淡黄褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.84(2H, quin, J=6.5Hz), 2.14(6H, s), 2.35(2H, t, J=6.5Hz), 3.68(1H, dd, J=13.5, 6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.06(2H, t, J=6.5Hz), 4.11(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.15-7.21(2H, m), 7.53(1H, dd, J=14, 2Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2112 MS(m/z): 337(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -97.7° (c=0.1, DMSO)
202		淡褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.53(2H, quin, J=7Hz), 1.72(2H, quin, J=7Hz), 2.12(6H, s), 2.24(2H, t, J=7Hz), 3.67(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.73(1H, dd, J=13.5, 3Hz), 3.75(1H, dd, J=9.6Hz), 4.04(2H, t, J=7Hz), 4.11(1H, t, J=9Hz), 4.83-4.89(1H, m), 7.15-7.21(2H, m), 7.52(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2112 MS(m/z): 351(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -88.6° (c=0.1, DMSO)
203		橙色液体 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 2.25(6H, s), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 2.85(3H, s), 3.23(2H, t, J=7.5Hz), 3.59(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.69(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.81(1H, dd, J=9.6Hz), 4.04(1H, t, J=9Hz), 4.70-4.80(1H, m), 6.91(1H, t, J=9Hz), 7.10(1H, dd, J=9.2, 5Hz), 7.37(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1754, 2112 MS(m/z): 336(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -112.6° (c=0.1, DMSO)

【0116】

【表50】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
204		<p>黄褐色液体</p> <p>NMR(CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> ppm: 2.25(6H, s), 2.52(2H, t, J=7.5Hz), 2.98(2H, t, J=7.5Hz), 3.60(1H, d, J=13.4.5Hz), 3.73(1H, dd, J=13.4.5Hz), 3.85(1H, dd, J=9.6Hz), 4.07(1H, t, J=9Hz), 4.75-4.85(1H, m), 7.20(1H, dd, J=8.5.2.5Hz), 7.42(1H, t, J=8.5Hz), 7.46(1H, dd, J=11.5.2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 339(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup>-95.9° (c=0.1, DMSO)</p>
205		<p>無色プリズム状晶[AcOEt]</p> <p>mp, 112~113°C</p> <p>元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></p> <p>理論値 C, 55.16; H, 5.79; N, 26.80</p> <p>実験値 C, 55.12; H, 5.60; N, 26.73</p> <p>比旋光度[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup>-142.0° (c=0.1, DMSO)</p>
206		<p>淡褐色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm: 2.75(6H, s), 3.66(1H, dd, J=13.5.5.5Hz), 3.70-3.75(2H, m), 4.10(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.98(1H, t, J=9Hz), 7.15(1H, dd, J=9.2.5Hz), 7.43(1H, dd, J=15.2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1752, 2108</p> <p>MS(m/z): 279(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup>-137.8° (c=0.1, DMSO)</p>
207		<p>褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm: 1.03(3H, t, J=7Hz), 2.73(3H, s), 3.12(2H, q, J=7Hz), 3.67(1H, d, J=13.5.5.5Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.10(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 6.98(1H, t, J=9Hz), 7.16(1H, dd, J=9.2.5Hz), 7.42(1H, dd, J=15.5.2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1756, 2112</p> <p>MS(m/z): 293(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度[<math>\alpha</math>]<sub>D</sub><sup>20</sup>-134.8° (c=0.1, DMSO)</p>



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
208		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.99(6H, t, J=7.5Hz), 3.12(4H, q, J=7.5Hz), 3.67(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.11(1H, t, J=9Hz), 4.80-4.90(1H, m), 7.03(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9, 2.5Hz), 7.42(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1756, 2112 MS(m/z): 307(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -105.8° (c=0.1, DMSO)
209		無色針状晶[iso-PrOH] mp. 104~105.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58 実験値 C, 61.64; H, 5.73; N, 20.54 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -135.9° (c=0.1, DMSO)
210		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp. 111~112.5°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 理論値 C, 55.16; H, 6.02; N, 16.08 実験値 C, 55.07; H, 6.15; N, 15.88 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -86.3° (c=0.1, DMSO)
211		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp. 122~123°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> 理論値 C, 53.07; H, 5.44; N, 17.19 実験値 C, 53.02; H, 5.66; N, 17.22 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -96.8° (c=0.1, DMSO)
212		無色針状晶[A-OEt] mp. 192~193°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 61.18; H, 4.56; N, 19.82 実験値 C, 61.01; H, 4.46; N, 19.43 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -120.7° (c=0.1, DMSO)

## 【0118】参考例213

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-3-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン 1.00 g に、16%塩化水素酢酸エチル溶液 20 ml を加えて室温で30分間攪拌し、析出した結晶を濾取した。結晶に水及び10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し淡褐色結晶

0.72 g を得た。イソプロパノールから再結晶して融点 114~115°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

理論値 C, 52.49; H, 5.35; N, 26.24

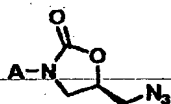
実験値 C, 52.24; H, 5.21; N, 26.15

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-127.3° (c=0.1, DMSO)

【0119】参考例213と同様にして参考例214から215の化合物を得た。

【0120】

【表52】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
214	 - HCl	無色プリズム状晶[MeOH] mp, 169~170°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·HCl 理論値 C, 48.46; H, 5.15; N, 18.84 実験値 C, 48.23; H, 5.12; N, 18.65 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -99.8° (c=0.1, DMSO)
215	 - HCl	淡褐色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 3.67(1H, dd, J=14.6Hz), 3.70-3.80(2H, m), 4.02(2H, dd, J=12.5Hz), 4.12(1H, t, J=9Hz), 4.41(2H, dd, J=12.7Hz), 4.80-4.90(1H, m), 5.05-5.15(1H, m), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.22(1H, dd, J=9.2Hz), 7.60(1H, dd, J=13.5, 2Hz), 9.46(1H, br-s) IR ν(KBr) cm <sup>-1</sup> : 1744, 2116 MS(m/z): 343(M <sup>+</sup> ) 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -108.6° (c=0.1, DMSO)

## 【0121】参考例216

(R)-5-アジドメチル-3-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン 5.00gと炭酸カリウム 2.16gの無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液に、室温下ヨウ化エチル 1.40mlを滴下し3時間室温撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後溶媒を減圧留去し、淡褐色結晶

4.53gを得た。酢酸エチル-n-ヘプタンの混液から再結晶し、融点90~91°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

理論値 C, 55.16; H, 6.08; N, 24.12

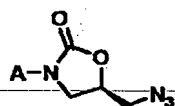
実験値 C, 55.22; H, 6.20; N, 24.03

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-120.9° (c=0.1, DMSO)

【0122】参考例216と同様にして参考例217から220の化合物を得た。

【0123】

【表53】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
217		淡褐色針状晶[iso-PrOH] mp.113.5~114.5°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,56.34;H,6.40;N,23.19 実験値 C,56.32;H,6.48;N,23.17 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -114.3° (c=0.1,DMSO)
218		淡黄色鱗片状晶[iso-PrOH] mp.102~103°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·1/8H <sub>2</sub> O 理論値 C,57.09;H,6.72;N,22.19 実験値 C,57.10;H,6.86;N,22.20 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -104.8° (c=0.1,DMSO)
219		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.125~126.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C,53.20;H,5.70;N,20.68 実験値 C,53.03;H,5.47;N,20.49 比旋光度[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -101.5° (c=0.1,DMSO)
220		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.64.5~66°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C,55.29;H,6.26;N,19.34 実験値 C,55.25;H,6.33;N,19.31 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -89.0° (c=0.1,DMSO)

## 【0124】参考例221

(R)-3-[4-[4-(5-アジドメチル-2-オキソオキサゾリジン3-イル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル]プロピオン酸エチル

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン7.00gとアクリル酸エチル3.56mlのエタノール70ml溶液を1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ジエチルエーテル)で精製して、無色結晶7.50gを得た。イソプロパノールから再結晶して融点82~83°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

理論値 C, 54.28; H, 5.99; N, 19.99

実験値 C, 53.99; H, 5.88; N, 19.97

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-95.0° (c=0.1, DMSO)

## 【0125】参考例222

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[4-(3-メトキシプロピオニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-

(ピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン5.00gとトリエチルアミン3.26mlのテトラヒドロフラン50ml溶液に氷冷攪拌下、3-メトキシプロピオニルクロリド2.30gのテトラヒドロフラン10ml溶液を滴下した後、1時間氷冷攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロパノール-ジイソプロピルエーテルの混液で結晶化し、淡黄色結晶4.35gを得た。エタノールから再結晶して融点99~101°Cの淡黄色プリズム状晶を得た。

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

理論値 C, 53.20; H, 5.70; N, 20.68

実験値 C, 53.07; H, 5.68; N, 20.75

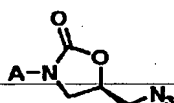
比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-106.9° (c=0.1,DMSO)

【0126】参考例222と同様にして参考例223から226の化合物を得た。

## 【0127】

【表54】





参考例	A	物性[再結晶溶媒]
223		淡褐色プリズム状晶[EtOH] mp, 105~106℃ 元素分析値 $C_{18}H_{19}FN_5O_4$ 理論値 C, 50.79; H, 5.06; N, 22.21 実験値 C, 50.66; H, 5.16; N, 22.20 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -103.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
224		淡褐色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 80~81.5℃ 元素分析値 $C_{17}H_{20}FN_5O_5$ 理論値 C, 51.91; H, 5.12; N, 17.80 実験値 C, 51.91; H, 4.87; N, 17.75 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -98.6^\circ$ (c=0.1, DMSO)
225		淡黄色液体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm: 1.50-1.70(2H, m), 1.80-2.00(2H, m), 2.57(2H, t, J=6Hz), 3.20-3.40(2H, m), 3.23(3H, s), 3.56(2H, t, J=6Hz), 3.65-3.85(4H, m), 3.67(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 4.12(1H, t, J=9Hz), 4.50-4.60(1H, m), 4.80-4.90(1H, m), 7.22(1H, dd, J=9.2, 5.5Hz), 7.27(1H, t, J=9Hz), 7.54(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz) IR- $\nu$ (liq.) $cm^{-1}$ : 1756, 2112 MS(m/z): 421( $M^+$ ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -86.2^\circ$ (c=0.1, DMSO)
226		淡褐色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 82~83℃ 元素分析値 $C_{15}H_{16}FN_5O_5$ 理論値 C, 49.32; H, 4.41; N, 19.17 実験値 C, 49.05; H, 4.32; N, 19.18 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -103.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)

## 【0128】参考例227

(S)-5-アミノメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン

(R)-5-アジドメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン 8.50g とトリフェニルホスフィン 7.68g の無水テトラヒドロフラン 130ml 溶液を、室温で15時間攪拌した。この混合液に水 4.8ml を加え 40℃ で14時間加熱攪拌した。冷後、反応液に水 100ml を加え 10%塩酸で酸性とした後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を炭酸カリウムでアルカリ性とした後、ジクロ

ロメタン-メタノール(30:1)の混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、無色結晶 6.88g を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点 119.5~121℃ の無色結晶を得た。

元素分析値  $C_{14}H_{19}N_3O_2S$

理論値 C, 57.31; H, 6.53; N, 14.32

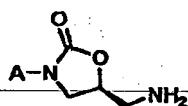
実験値 C, 57.36; H, 6.45; N, 14.06

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} -35.9^\circ$  (c=0.1, DMSO)

【0129】参考例227と同様にして参考例228から278の化合物を得た。

【0130】

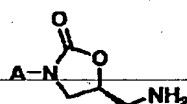
【表55】



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
228		無色結晶[AcOEt] mp, 100~101.5℃ 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 60.20; H, 6.50; N, 15.04 実験値 C, 60.16; H, 6.44; N, 15.18 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -38.9° (c=0.1, DMSO)
229		淡褐色結晶[iso-PrOH=iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 90~92℃ 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 61.42; H, 6.87; N, 14.32 実験値 C, 61.16; H, 6.56; N, 14.40 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -36.1° (c=0.1, DMSO)
230		無色針状晶[AcOEt=iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 102~102.5℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 59.43; H, 6.86; N, 12.99 実験値 C, 59.13; H, 6.72; N, 12.89 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -35.0° (c=0.1, DMSO)
231		淡褐色結晶[iso-PrOH] mp, 85~86.5℃ 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 60.52; H, 7.17; N, 12.45 実験値 C, 60.28; H, 7.42; N, 12.42 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -29.1° (c=0.1, DMSO)
232		無色針状晶[AcOEt=iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 111.5~113℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 62.52; H, 7.21; N, 13.67 実験値 C, 62.43; H, 7.43; N, 13.59 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -35.9° (c=0.1, DMSO)
233		無色板状晶[iso-PrOH] mp, 113~114℃ 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 63.52; H, 7.53; N, 13.07 実験値 C, 63.34; H, 7.84; N, 12.97 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -35.9° (c=0.1, DMSO)

【0131】

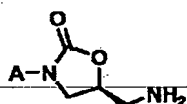
【表56】



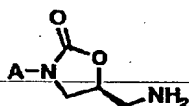
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
234	 A piperidine ring with a benzyl group (-CH <sub>2</sub> Ph) attached to the nitrogen atom and a 4-fluorophenyl group (-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) attached to the 2-position of the piperidine ring.	無色結晶[iso-PrOH] mp, 120.5~122°C 元素分析値 C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 68.91; H, 6.83; N, 10.96 実験値 C, 68.93; H, 6.80; N, 10.99 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -28.9° (c=0.1, DMSO)
235	 A piperidine ring with a 4-fluorophenyl group (-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) attached to the nitrogen atom and a 2-methoxyethoxy group (-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)Me) attached to the 2-position of the piperidine ring.	淡褐色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.52(2H, br-s), 1.55-1.65(2H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.70-2.85(3H, m), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.15-3.25(2H, m), 3.27(3H, s), 3.40-3.50(1H, m), 3.45(2H, t, J=5Hz), 3.56(2H, t, J=5Hz), 3.81(1H, dd, J=9.6, 5Hz), 4.01(1H, t, J=9Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.05(1H, t, J=9Hz), 7.17(1H, dd, J=9.2, 5Hz), 7.46(1H, dd, J=15.2, 5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1744, 3380 MS(m/z): 367(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -30.1° (c=0.1, DMSO)
236	 A pyrrolidine ring with a methoxy group (-OCH <sub>3</sub> ) attached to the nitrogen atom and a 4-fluorophenyl group (-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) attached to the 2-position of the pyrrolidine ring.	淡褐色結晶[AcOEt] mp, 105~106.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 56.94; H, 6.14; N, 14.23 実験値 C, 56.68; H, 5.92; N, 14.00 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -36.1° (c=0.1, DMSO)
237	 A pyrrolidine ring with a 4-fluorophenyl group (-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F) attached to the nitrogen atom and a 2-methoxyethoxy group (-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC(=O)Me) attached to the 2-position of the pyrrolidine ring.	褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.54(2H, br-s), 2.79(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.84(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.26(3H, s), 3.45(2H, t, J=4.5Hz), 3.53(2H, t, J=4.5Hz), 3.60-3.65(2H, m), 3.78(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 3.98(1H, t, J=8.5Hz), 4.05-4.15(2H, m), 4.35-4.45(1H, m), 4.50-4.60(1H, m), 6.57(1H, t, J=8.5Hz), 7.12(1H, dd, J=8.5, 2Hz), 7.38(1H, dd, J=14.5, 2Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1744, 3384 MS(m/z): 339(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -27.9° (c=0.1, DMSO)

【0132】

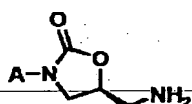
【表57】



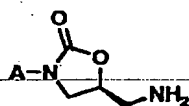
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
238		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.87~87.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,62.52;H,7.21;N,13.67 実験値 C,62.23;H,7.28;N,13.51 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -44.0° (c=0.1,DMSO)
239		無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm:1.51(2H,br-s),2.80(1H,dd,J=13.5,5Hz),2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz),2.96(4H,t,J=5Hz),3.33(3H,s),3.68(2H,t,J=5Hz),3.71(4H,t,J=5Hz),3.81(1H,dd,J=9.6,5Hz),4.02(1H,t,J=9Hz),4.09(2H,t,J=5Hz),4.52-4.60(1H,m),6.87(1H,d,J=8.5Hz),6.98(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),7.27(1H,d,J=2.5Hz) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> :1748,3496 MS(m/z):351(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -25.0° (c=0.1,DMSO)
240		淡褐色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm:1.01(3H,t,J=7.5Hz),1.58(2H,br-s),1.76(2H,sex,J=7.5Hz),2.75-2.90(2H,m),2.95(4H,t,J=5Hz),3.72(4H,t,J=5Hz),3.81(1H,dd,J=9.6,5Hz),3.93(2H,t,J=7.5Hz),4.02(1H,t,J=9Hz),4.53-4.60(1H,m),6.87(1H,d,J=9Hz),6.94(1H,dd,J=9,2.5Hz),7.29(1H,d,J=2.5Hz) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> :1732,3388 MS(m/z):335(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -28.0° (c=0.1,DMSO)
241		無色無晶形固体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm:2.27(3H,s),2.80(1H,dd,J=13.5,5Hz),2.85(1H,dd,J=13.5,5Hz),3.07(2H,br-s),3.82(1H,dd,J=8.5,6Hz),4.02(1H,t,J=8.5Hz),4.53-4.61(1H,m),7.18(2H,d,J=8.5Hz),7.43(2H,d,J=8.5Hz) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> :1748,3356 MS(m/z):206(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -38.1° (c=0.1,DMSO)



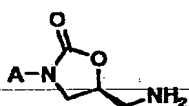
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
242		<p>無色液体</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.52(2H, br-s), 2.31(3H, s), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 2.86(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 3.83(1H, dd, J=8.5, 6 Hz), 4.04(1H, t, J=8.5 Hz), 4.55-4.61(1H, m), 6.93(1H, d, J=8 Hz), 7.25(1H, t, J=8 Hz), 7.35-7.40(2H, m)</p> <p>IR ν (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1748, 3392</p> <p>MS(m/z): 206(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -36.9° (c=0.1, DMSO)</p>
243		<p>淡黄色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.60(2H, br-s), 2.19(3H, s), 2.22(3H, s), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 3.81(1H, dd, J=9.6 Hz), 4.01(1H, t, J=9 Hz), 4.50-4.60(1H, m), 7.11(1H, d, J=8.5 Hz), 7.27(1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.32(1H, d, J=2.5 Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1730, 3420</p> <p>MS(m/z): 220(M<sup>+</sup>)</p> <p>比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -37.0° (c=0.1, DMSO)</p>
244		<p>無色結晶</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.17(3H, t, J=7.5 Hz), 2.35(2H, br-s), 2.58(2H, q, J=7.5 Hz), 2.81(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5.5 Hz), 3.83(1H, dd, J=9.5 Hz), 4.03(1H, t, J=9 Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.20(2H, d, J=8.5 Hz), 7.46(2H, d, J=8.5 Hz)</p> <p>IR ν (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1730, 3356</p> <p>比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -38.1° (c=0.1, DMSO)</p>
245		<p>無色プリズム状晶[AcOEt-n-Hexane]</p> <p>mp, 80~81°C</p> <p>元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></p> <p>理論値 C, 59.45; H, 6.35; N, 12.61</p> <p>実験値 C, 59.49; H, 6.32; N, 12.60</p> <p>比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -59.0° (c=0.5, MeOH)</p>



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
246		淡褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.80(2H, br-s), 2.81(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.86(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.74(3H, s), 3.76(3H, s), 3.82(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 4.03(1H, t, J=8.5Hz), 4.55-4.65(1H, m), 6.90-7.00(2H, m), 7.30-7.35(1H, m) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1736, 3436 MS(m/z): 252(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -38.2° (c=0.1, DMSO)
247		無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.71(2H, sex, J=7.5Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.10(2H, br-s), 3.81(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 3.91(2H, t, J=7.5Hz), 4.01(1H, t, J=8.5Hz), 4.50-4.60(1H, m), 6.94(2H, d, J=9Hz), 7.44(2H, d, J=9Hz) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1732, 3336 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -37.0° (c=0.1, DMSO)
248		無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.30(2H, sex, J=7.5Hz), 1.54(2H, quin, J=7.5Hz), 2.55(2H, t, J=7.5Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.13(2H, br-s), 3.83(1H, dd, J=9, 6.5Hz), 4.03(1H, t, J=9Hz), 4.50-4.60(1H, m), 7.18(2H, d, J=8.5Hz), 7.45(2H, d, J=8.5Hz) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1748, 3356 MS(m/z): 248(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -35.8° (c=0.1, DMSO)

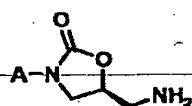


参考例	A	物性[再結晶溶媒]
249		淡褐色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.81(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 2.86(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 2.84(2H, br-s), 3.85(1H, dd, J=8.5, 5.5Hz), 4.05(1H, t, J=8.5Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.21(2H, t, J=9Hz), 7.55-7.60(2H, m)
250		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 47~49°C 元素分析値 C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 52.63; H, 4.42; N, 12.28 実験値 C, 52.84; H, 4.41; N, 12.17 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -37.0° (c=0.5, MeOH)
251		淡褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.83(2H, br-s), 2.81(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 2.87(1H, dd, J=13.5, 5.5Hz), 3.85(1H, dd, J=9, 5.5Hz), 4.05(1H, t, J=9Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.42(2H, d, J=8.5Hz), 7.59(2H, d, J=8.5Hz)
252		無色結晶[iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 60~62°C 元素分析値 C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 50.77; H, 4.26; N, 10.77 実験値 C, 50.76; H, 4.14; N, 10.73 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -33.0° (c=0.1, DMSO)
253		無色プリズム状晶[AcOEt] mp, 110~111°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85 実験値 C, 67.31; H, 5.69; N, 9.84 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -51.5° (c=0.5, MeOH)

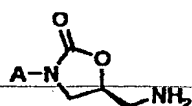


参考例	A	物性[再結晶溶媒]
254	 <chem>Fc1ccc(Oc2ccncc2)cc1</chem>	淡黄色結晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 78~79°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 59.40; H, 4.65; N, 13.85 実験値 C, 59.35; H, 4.73; N, 13.77 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -40.1° (c=0.1, DMSO)
255	 <chem>COCOc1ccc(F)cc1</chem>	淡黄色結晶 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.31(2H, br-s), 2.98(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.11(1H, dd, J=13.5, 4.5Hz), 3.45(3H, s), 3.76(2H, t, J=4.5Hz), 3.82(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 4.00(1H, t, J=8.5Hz), 4.18(2H, t, J=4.5Hz), 4.60-4.70(1H, m), 7.00(1H, t, J=9Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.47(1H, dd, J=13.3Hz) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1746, 3328, 3396 MS(m/z): 284(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -33.0° (c=0.1, DMSO)
256	 <chem>CN(C)COc1ccc(F)cc1</chem>	無色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 2.22(6H, s), 2.63(2H, t, J=6Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.86(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.19(2H, br-s), 3.82(1H, dd, J=8.5, 6.5Hz), 4.02(1H, t, J=8.5Hz), 4.10(2H, t, J=6Hz), 4.55-4.61(1H, m), 7.14-7.21(2H, m), 7.52(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1730, 3328 MS(m/z): 297(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -40.0° (c=0.1, DMSO)
257	 <chem>CN(C)CCOc1ccc(F)cc1</chem>	淡黄色プリズム状晶 [iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 61~63°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 理論値 C, 57.86; H, 7.12; N, 13.50 実験値 C, 57.61; H, 6.78; N, 13.19 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -33.1° (c=0.1, DMSO)

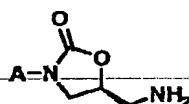




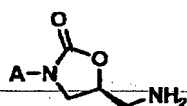
参考例	A	物性〔再結晶溶媒〕
258		<p>無色無晶形固体</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.53(2H, quin, J=7 Hz), 1.55(2H, br-s), 1.72(2H, quin, J=7 Hz), 2.12(6H, s), 2.24(2H, t, J=7 Hz), 2.79(1H, d, J=13.5, 5 Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 3.82(1H, dd, J=9, 6 Hz), 4.02(1H, t, J=9 Hz), 4.03(2H, t, J=7 Hz), 4.54-4.61(1H, m), 7.16(1H, t, J=9 Hz), 7.19(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.54(1H, dd, J=14, 2.5 Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1728, 3336, 3420</p> <p>MS(m/z): 325(<math>M^+</math>)</p> <p>比旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -24.1° (c=0.1, DMSO)</p>
259		<p>淡褐色液体</p> <p>NMR(<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.44(2H, br-s), 2.26(6H, s), 2.48(2H, t, J=7.5 Hz), 2.84(3H, s), 2.97(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 3.10(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 3.22(2H, t, J=7.5 Hz), 3.81(1H, dd, J=8.5, 6.5 Hz), 4.00(1H, t, J=8.5 Hz), 4.60-4.70(1H, m), 6.91(1H, t, J=9 Hz), 7.05-7.15(1H, m), 7.38(1H, dd, J=14.5, 2.5 Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1750, 3384</p> <p>MS(m/z): 310(<math>M^+</math>)</p> <p>比旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -34.8° (c=0.1, DMSO)</p>
260		<p>黄色液体</p> <p>NMR(<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.25(2H, br-s), 2.25(6H, s), 2.51(2H, t, J=7.5 Hz), 2.96(2H, t, J=7.5 Hz), 2.95-3.00(1H, m), 3.13(1H, dd, J=13.5, 4.5 Hz), 3.86(1H, dd, J=8.5, 6.5 Hz), 4.02(1H, t, J=8.5 Hz), 4.65-4.70(1H, m), 7.21(1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.41(1H, t, J=8.5 Hz), 7.47(1H, dd, J=11.5, 2.5 Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1754, 3384</p> <p>MS(m/z): 313(<math>M^+</math>)</p> <p>比旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -42.8° (c=0.1, DMSO)</p>



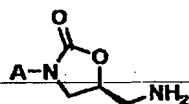
参考例	A	物性[再結晶溶媒]
261		淡褐色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 91.5~92°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 61.26; H, 7.28; N, 17.86 実験値 C, 60.90; H, 7.16; N, 17.60 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -32.9° (c=0.1, DMSO)
262		赤褐色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.88(2H, br-s), 2.74(6H, s), 2.79(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.80(1H, dd, J=9.6Hz), 4.00(1H, t, J=9Hz), 4.50-4.65(1H, m), 6.97(1H, t, J=8.5Hz), 7.16(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.44(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz) IR ν (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1732, 3336, 3372 MS(m/z): 253(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -45.0° (c=0.1, DMSO)
263		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 51~52°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 58.41; H, 6.79; N, 15.72 実験値 C, 58.42; H, 6.78; N, 15.52 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -45.8° (c=0.1, DMSO)
264		褐色液体 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm: 0.99(6H, t, J=7.5Hz), 1.55(2H, br-s), 2.80(1H, dd, J=14.5Hz), 2.85(1H, dd, J=14.5Hz), 3.11(4H, q, J=7.5Hz), 3.81(1H, dd, J=9.6, 5Hz), 4.02(1H, t, J=9Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.02(1H, t, J=9.5Hz), 7.17(1H, dd, J=9.5, 2.5Hz), 7.43(1H, dd, J=15.5, 2.5Hz) IR ν (liq.) cm <sup>-1</sup> : 1750, 3392 MS(m/z): 281(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -33.3° (c=0.1, DMSO)
265		無色プリズム状晶[iso-PrOH-n-Hexane] mp, 81~82.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37 実験値 C, 68.03; H, 7.53; N, 11.31 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -36.0° (c=0.1, DMSO)



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
266		<p>淡褐色結晶  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.21(3H, t, J=7.5 Hz), 2.15(2H, br-s), 2.68(4H, t, J=4.5 Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 2.99(4H, t, J=4.5 Hz), 3.26(2H, s), 3.81(1H, dd, J=9, 6.5 Hz), 4.02(1H, t, J=9 Hz), 4.11(2H, q, J=7.5 Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.05(1H, t, J=9 Hz), 7.18(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.47(1H, dd, J=14.5, 2.5 Hz)  IR ν (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1740, 3388  MS(m/z): 380(M<sup>+</sup>)  比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-34.0° (c=0.1, DMSO)</p>
267		<p>無色結晶[iso-PrOH-iso-Pr<sub>2</sub>O]  mp, 88~88.5°C  元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  理論値 C, 57.85; H, 6.90; N, 14.20  実験値 C, 57.57; H, 7.15; N, 14.06  比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-30.0° (c=0.1, DMSO)</p>
268		<p>淡褐色結晶  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.19(3H, t, J=7.5 Hz), 1.71(2H, quin, J=7.5 Hz), 1.71(2H, br-s), 2.31(2H, t, J=7.5 Hz), 2.34(2H, t, J=7.5 Hz), 2.50(4H, t, J=5 Hz), 2.80(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 2.85(1H, dd, J=13.5, 5 Hz), 2.97(4H, t, J=5 Hz), 3.81(1H, dd, J=9, 6.5 Hz), 4.01(1H, t, J=9 Hz), 4.06(2H, q, J=7.5 Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.03(1H, t, J=9 Hz), 7.18(1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 7.47(1H, dd, J=15.5, 2.5 Hz)  IR ν (liq.) cm<sup>-1</sup>: 1732, 3348  MS(m/z): 408(M<sup>+</sup>)  比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-26.9° (c=0.1, DMSO)</p>
269		<p>無色プリズム状晶[iso-PrOH]  mp, 109~111°C  元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  理論値 C, 54.54; H, 6.01; N, 15.90  実験値 C, 54.31; H, 6.00; N, 15.83  比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-29.7° (c=0.07, DMSO)</p>



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
270		淡黄色結晶[iso-PrOH] mp.134~135°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 理論値 C,56.83;H,6.62;N,14.73 実験値 C,56.86;H,6.74;N,14.66 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -35.0° (c=0.1,DMSO)
271		淡黄色結晶 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm:1.89(2H,br-s),2.22(3H,s),2.46(4H,t,J=5Hz),2.79(1H,dd,J=14.5Hz),2.84(1H,dd,J=14.5Hz),2.98(4H,t,J=5Hz),3.81(1H,dd,J=9.6Hz),4.01(1H,t,J=9Hz),4.54-4.61(1H,m),7.03(1H,t,J=8.5Hz),7.18(1H,dd,J=8.5,2Hz),7.46(1H,dd,J=15.5,2Hz) IR-ν(KBr) cm <sup>-1</sup> :1734,3328,3372 MS(m/z):308(M <sup>+</sup> ) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -34.0° (c=0.1,DMSO)
272		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.104~105.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,59.61;H,7.19;N,17.38 実験値 C,59.46;H,7.17;N,17.37 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -37.0° (c=0.1,DMSO)
273		淡褐色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.93~95°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 理論値 C,60.70;H,7.49;N,16.65 実験値 C,60.47;H,7.38;N,16.55 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -37.9° (c=0.1,DMSO)
274		淡黄色結晶[iso-PrOH-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp.98~100°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ·2/5H <sub>2</sub> O 理論値 C,60.45;H,7.83;N,15.67 実験値 C,60.62;H,7.81;N,15.46 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -34.1° (c=0.1,DMSO)



参考例	A	物性[再結晶溶媒]
275		<p>淡黄褐色液体</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.54-1.62(2H, m), 1.82(2H, br-s), 1.85-1.92(2H, m), 2.81(1H, dd, J=14.5Hz), 2.86(1H, dd, J=14.5Hz), 3.22-3.29(2H, m), 3.60(3H, s), 3.64-3.70(2H, m), 3.82(1H, dd, J=9.6Hz), 4.03(1H, t, J=9Hz), 4.45-4.52(1H, m), 4.57-4.63(1H, m), 7.22(1H, dd, J=9.2.5Hz), 7.25(1H, t, J=9Hz), 7.54(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1688, 1748, 3368</p> <p>MS(m/z): 367(<math>M^+</math>)</p> <p>比旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -26.0° (c=0.1, DMSO)</p>
276		<p>無色プリズム状晶[AcOEt]</p> <p>mp, 119.5~122°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}</math></p> <p>理論値 C, 52.63; H, 5.40; N, 12.28</p> <p>実験値 C, 52.49; H, 5.29; N, 12.27</p> <p>比旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -30.9° (c=0.1, DMSO)</p>
277		<p>淡黄色液体</p> <p>NMR(DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm: 1.50-1.70(2H, m), 1.80-2.00(2H, m), 1.91(2H, br-s), 2.57(2H, t, J=6.5Hz), 2.81(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.86(1H, dd, J=13.5, 5Hz), 3.20-3.40(2H, m), 3.23(3H, s), 3.56(2H, t, J=6.5Hz), 3.82(1H, dd, J=9.6Hz), 4.03(1H, t, J=9Hz), 4.45-4.55(1H, m), 4.55-4.65(1H, m), 7.22(1H, dd, J=9.2.5Hz), 7.25(1H, t, J=9Hz), 7.54(1H, dd, J=13.5, 2.5Hz)</p> <p>IR <math>\nu</math> (liq.) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 1634, 1750, 3464</p> <p>MS(m/z): 395(<math>M^+</math>)</p> <p>比旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -34.7° (c=0.1, DMSO)</p>
278		<p>淡褐色結晶[DMF]</p> <p>mp, 186~188°C</p> <p>元素分析値 <math>\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2</math></p> <p>理論値 C, 66.04; H, 5.54; N, 12.84</p> <p>実験値 C, 66.02; H, 5.50; N, 12.75</p> <p>比旋光度 <math>[\alpha]_D^{20}</math> -35.1° (c=0.1, DMSO)</p>

## 【0142】実施例1

(S)-N-[2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン-5-イル]メチルジチオカルバミド酸メチル

(S)-5-アミノメチル-2-オキソ-3-[4-(チオモルホリン-4-イル)フェニル]オキサゾリジン1.00gとトリエチルアミン0.48mlのジクロロメタン10ml溶液に氷冷攪拌下、二硫化炭素0.40mlを加えた後、同温で4時間攪拌した。この混合液にヨウ化メチル0.22mlを加え、氷冷下で30分間攪拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出

液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去し、淡褐色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶し、融点157.5~158.5°Cの淡褐色結晶0.80gを得た。

元素分析値  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$

理論値 C, 50.10; H, 5.52; N, 10.96

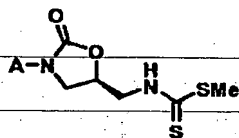
実験値 C, 50.16; H, 5.55; N, 10.77

比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  -27.8° (c=0.1, DMSO)

【0143】実施例1と同様にして実施例2~56の化合物を得た。

【0144】

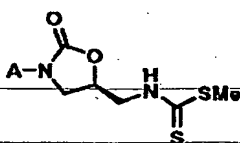
【表67】



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
2		無色結晶[MeOH] mp, 106~108°C 元素分析値 $C_{18}H_{20}FN_3O_2S_3$ 理論値 C, 47.86; H, 5.02; N, 10.46 実験値 C, 48.00; H, 4.92; N, 10.25 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -27.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
3		無色結晶[MeOH] mp, 149.5~151°C 元素分析値 $C_{18}H_{20}FN_3O_2S_2$ 理論値 C, 52.01; H, 5.46; N, 11.37 実験値 C, 52.03; H, 5.41; N, 11.32 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -23.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
4		無色針状晶[MeOH] mp, 149~152°C 元素分析値 $C_{17}H_{22}FN_3O_2S_2$ 理論値 C, 53.24; H, 5.78; N, 10.96 実験値 C, 53.22; H, 5.71; N, 10.86 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -27.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
5		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 128~129°C 元素分析値 $C_{18}H_{24}FN_3O_3S_2$ 理論値 C, 52.28; H, 5.85; N, 10.16 実験値 C, 52.20; H, 5.84; N, 10.09 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -26.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
6		無色結晶[MeOH] mp, 151.5~153.5°C 元素分析値 $C_{19}H_{26}FN_3O_3S_2$ 理論値 C, 53.37; H, 6.13; N, 9.83 実験値 C, 53.36; H, 6.04; N, 9.85 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -27.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)

【0145】

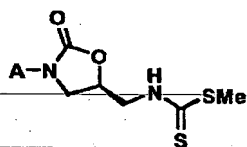
【表68】



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
7		無色針状晶[AcOEt] mp.150~151℃ 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C,54.38;H,6.09;N,10.57 実験値 C,54.23;H,6.02;N,10.50 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -28.9° (c=0.1,DMSO)
8		無色針状晶[MeOH] mp.148~149℃ 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C,55.45;H,6.37;N,10.21 実験値 C,55.39;H,6.48;N,10.09 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -27.9° (c=0.1,DMSO)
9		無色結晶[iso-PrOH] mp.149.5~151.5℃ 元素分析値 C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C,60.86;H,5.96;N,8.87 実験値 C,60.83;H,6.02;N,8.81 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -12.0° (c=0.1,DMSO)
10		無色針状晶[AcOEt] mp.139.5~141℃ 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C,52.50;H,6.17;N,9.18 実験値 C,52.25;H,6.42;N,9.22 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -25.1° (c=0.1,DMSO)
11		淡褐色結晶[EtOH] mp.122.5~124.5℃ 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C,49.85;H,5.23;N,10.90 実験値 C,49.71;H,5.15;N,10.80 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -29.9° (c=0.1,DMSO)

【0146】

【表69】

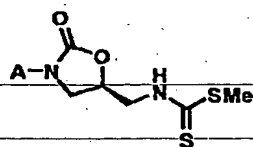


実施例	A	物性[再結晶溶媒]
12		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 112~113.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 50.33; H, 5.63; N, 9.78 実験値 C, 50.20; H, 5.85; N, 9.72 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -24.0° (c=0.1, DMSO)
13		無色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 137.5~138.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 54.38; H, 6.09; N, 10.57 実験値 C, 54.25; H, 6.34; N, 10.46 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -24.1° (c=0.1, DMSO)
14		淡褐色針状晶[AcOEt] mp, 164~165.5°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 53.62; H, 6.39; N, 9.87 実験値 C, 53.40; H, 6.30; N, 9.74 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -21.0° (c=0.1, DMSO)
15		無色針状晶[EtOH] mp, 148~149.5°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 51.68; H, 6.16; N, 9.52 実験値 C, 51.55; H, 6.34; N, 9.46 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -22.1° (c=0.1, DMSO)
16		無色針状晶[THF-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 143.5~145°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 51.04; H, 5.00; N, 9.92 実験値 C, 50.95; H, 4.86; N, 9.78 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -37.9° (c=0.1, DMSO)

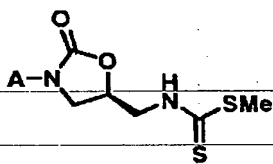
【0147】

【表70】

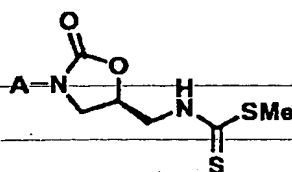




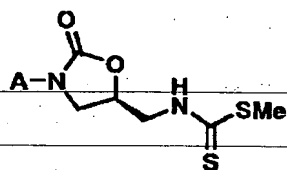
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
17		微黄色針状晶[EtOH] mp, 147~149°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 52.68; H, 5.44; N, 9.45 実験値 C, 52.70; H, 5.32; N, 9.48 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -35.1° (c=0.1, DMSO)
18		無色結晶[EtOH] mp, 112.5~113.5°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 52.68; H, 5.44; N, 9.45 実験値 C, 52.65; H, 5.37; N, 9.46 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -36.1° (c=0.1, DMSO)
19		無色羽毛状晶[MeOH] mp, 120~121°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 54.17; H, 5.84; N, 9.02 実験値 C, 54.03; H, 5.72; N, 8.94 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -35.0° (c=0.1, DMSO)
20		無色針状晶[EtOH] mp, 128~129°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 54.17; H, 5.84; N, 9.02 実験値 C, 53.94; H, 5.87; N, 8.90 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -37.9° (c=0.1, DMSO)
21		無色針状晶[AcOEt-n-Hexane] mp, 112~113°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 49.98; H, 5.16; N, 8.97 実験値 C, 49.83; H, 5.00; N, 8.85 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -11.0° (c=0.1, MeOH)



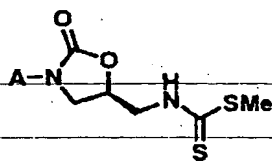
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
22		無色羽毛状晶[iso-PrOH] mp, 117~119°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 52.92; H, 5.92; N, 8.23 実験値 C, 52.92; H, 6.09; N, 8.20 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -31.0° (c=0.1, DMSO)
23		無色針状晶[AcOEt] mp, 144.5~146°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 49.10; H, 5.30; N, 8.18 実験値 C, 49.01; H, 5.25; N, 7.99 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -30.0° (c=0.1, DMSO)
24		無色結晶[EtOH] mp, 111.5~113.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 56.77; H, 6.55; N, 8.28 実験値 C, 56.77; H, 6.46; N, 8.25 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -31.0° (c=0.1, DMSO)
25		無色結晶[MeOH] mp, 137.5~138.5°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 47.98; H, 4.36; N, 9.33 実験値 C, 47.90; H, 4.28; N, 9.31 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -32.9° (c=0.1, DMSO)
26		無色針状晶[MeOH] mp, 149.5~151.5°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 45.27; H, 3.80; N, 8.80 実験値 C, 45.27; H, 3.68; N, 8.85 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -37.1° (c=0.1, DMSO)



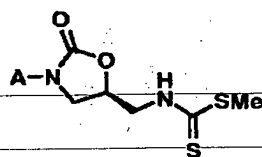
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
27		淡褐色針状晶[EtOH] mp, 147~149°C 元素分析値 C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 45.49; H, 4.14; N, 8.84 実験値 C, 45.57; H, 4.02; N, 8.93 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -42.2° (c=0.1, DMSO)
28		無色針状晶[EtOH] mp, 159.5~161.5°C 元素分析値 C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 44.56; H, 3.74; N, 8.00 実験値 C, 44.54; H, 3.66; N, 8.05 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -28.9° (c=0.1, DMSO)
29		淡黄色プリズム状晶[CH <sub>3</sub> CN] mp, 164.5~165.5°C 元素分析値 C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 51.83; H, 4.97; N, 8.63 実験値 C, 51.69; H, 4.88; N, 8.87 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -35.0° (c=0.1, DMSO)
30		無色無晶形固体 NMR スペクトル(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.55(3H, s), 3.85(1H, dd, J=9.6Hz), 3.98-4.00(2H, m), 4.16(1H, t, J=9Hz), 4.90-5.00(1H, m), 6.99(2H, dd, J=8.5, 1Hz), 7.06(2H, d, J=9Hz), 7.11(1H, t, J=7.5Hz), 7.37(2H, dd, J=8.5, 7.5Hz), 7.55(2H, d, J=9Hz), 10.17(1H, br-s) IR $\nu$ (KBr) cm <sup>-1</sup> : 1738, 3224 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -15.0° (c=0.1, MeOH)



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
31		無色結晶[AcOEt] mp, 123~125°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 51.89; H, 4.10; N, 10.68 実験値 C, 52.04; H, 4.22; N, 10.68 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -30.1° (c=0.1, DMSO)
32		無色結晶[AcOEt] mp, 128~129°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 48.11; H, 5.11; N, 7.48 実験値 C, 47.90; H, 4.95; N, 7.47 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -26.0° (c=0.1, DMSO)
33		淡黄色プリズム状晶[EtOH] mp, 120~121°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 49.59; H, 5.72; N, 10.84 実験値 C, 49.47; H, 5.46; N, 10.62 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -25.1° (c=0.1, DMSO)
34		無色結晶[AcOEt] mp, 128~130°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 50.85; H, 6.02; N, 10.47 実験値 C, 50.73; H, 5.87; N, 10.36 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -29.0° (c=0.1, DMSO)
35		無色針状晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 96.5~98.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 52.03; H, 6.31; N, 10.11 実験値 C, 52.03; H, 6.01; N, 10.14 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -31.1° (c=0.1, DMSO)



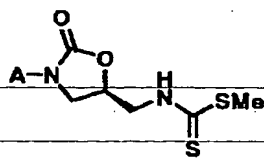
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
36	 $\cdot 2\text{HCl}$	淡褐色プリズム状晶[EtOH] mp, 124~126°C 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 理論値 C, 42.32; H, 5.85; N, 11.61 実験値 C, 42.56; H, 5.84; N, 11.24 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -18.2^\circ$ ( $c=0.1, \text{DMSO}$ )
37		淡黄色結晶[EtOH] mp, 129~131°C 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 理論値 C, 47.09; H, 5.56; N, 10.30 実験値 C, 47.21; H, 5.44; N, 10.37 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -30.9^\circ$ ( $c=0.1, \text{DMSO}$ )
38		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 145~146.5°C 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 理論値 C, 51.67; H, 5.88; N, 12.91 実験値 C, 51.58; H, 5.74; N, 12.89 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -23.9^\circ$ ( $c=0.1, \text{DMSO}$ )
39		淡黄色針状晶[iso-PrOH] mp, 112.5~113°C 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 理論値 C, 48.96; H, 5.28; N, 12.24 実験値 C, 48.95; H, 5.57; N, 12.19 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -30.0^\circ$ ( $c=0.1, \text{DMSO}$ )
40		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 112.5~113.5°C 元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 理論値 C, 50.40; H, 5.64; N, 11.75 実験値 C, 50.35; H, 5.93; N, 11.69 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -33.9^\circ$ ( $c=0.1, \text{DMSO}$ )



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
41		淡黄色針状晶[iso-PrOH] mp, 113.5~114.5°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 51.73; H, 5.97; N, 11.31 実験値 C, 51.67; H, 6.13; N, 11.27 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -28.1° (c=0.1, DMSO)
42		無色針状晶[AcOEt] mp, 140~141°C 元素分析値 C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 55.87; H, 5.63; N, 8.69 実験値 C, 55.81; H, 5.61; N, 8.68 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -32.1° (c=0.1, DMSO)
43		無色羽毛状晶[iso-PrOH] mp, 128.5~130.5°C 元素分析値 C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 57.11; H, 5.99; N, 8.33 実験値 C, 57.12; H, 6.05; N, 8.17 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -32.1° (c=0.1, DMSO)
44		淡褐色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 144.5~145.5°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 51.05; H, 5.78; N, 11.91 実験値 C, 50.84; H, 5.82; N, 11.68 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -19.9° (c=0.1, DMSO)

【0153】

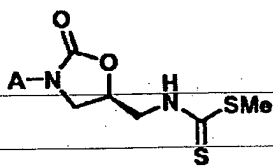
【表76】



実施例	A	物性[再結晶溶媒]
45		淡黄色プリズム状晶[iso-PrOH] mp, 149~150°C 元素分析値 $C_{21}H_{29}FN_4O_4S_2$ 理論値 C, 52.05; H, 6.03; N, 11.56 実験値 C, 51.89; H, 6.25; N, 11.51 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -22.1^\circ$ (c=0.1, DMSO)
46		淡褐色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 108~109°C 元素分析値 $C_{22}H_{31}FN_4O_4S_2 \cdot 1/5H_2O$ 理論値 C, 52.61; H, 6.30; N, 11.16 実験値 C, 52.47; H, 6.27; N, 11.07 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -13.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)
47		無色結晶[EtOH] mp, 171~172.5°C 元素分析値 $C_{18}H_{23}FN_4O_4S_2$ 理論値 C, 48.85; H, 5.24; N, 12.66 実験値 C, 48.64; H, 5.39; N, 12.58 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -27.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)
48		淡黄色針状晶[MeOH] mp, 168~170°C 元素分析値 $C_{20}H_{27}FN_4O_4S_2$ 理論値 C, 51.05; H, 5.78; N, 11.91 実験値 C, 50.88; H, 5.67; N, 11.87 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} -24.9^\circ$ (c=0.1, DMSO)

【0154】

【表77】

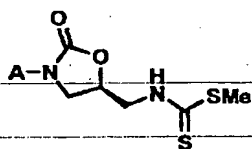


実施例	A	物性[再結晶溶媒]
49		無色結晶[AcOEt-iso-Pr <sub>2</sub> O] mp, 124.5~126°C 元素分析値 C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 51.24; H, 5.82; N, 14.06 実験値 C, 51.02; H, 5.73; N, 13.93 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -35.0° (c=0.1, DMSO)
50		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 142~143.5°C 元素分析値 C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 52.40; H, 6.11; N, 13.58 実験値 C, 52.21; H, 6.24; N, 13.45 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -32.0° (c=0.1, DMSO)
51		無色針状晶[iso-PrOH] mp, 132~134°C 元素分析値 C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> ·1/4H <sub>2</sub> O 理論値 C, 52.94; H, 6.43; N, 13.00 実験値 C, 53.12; H, 6.51; N, 13.14 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -29.0° (c=0.1, DMSO)
52		無色結晶[iso-PrOH] mp, 136~138°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 54.52; H, 6.63; N, 12.72 実験値 C, 54.57; H, 6.60; N, 12.67 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -24.9° (c=0.1, DMSO)

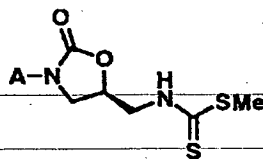
【0155】

【表78】





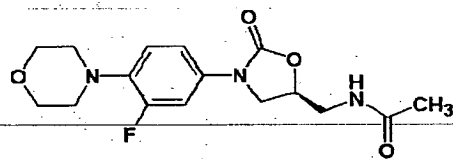
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
		無色無晶形固体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.54-1.62(2H,m),1.85-1.95(2H,m),2.54(3H,s),3.20-3.30(2H,m),3.60(3H,s),3.60-3.70(2H,m),3.81(1H,dd,J=9,6Hz),3.98(2H,t,J=6Hz),4.13(1H,t,J=9Hz),4.45-4.55(1H,m),4.90-5.00(1H,m),7.20(1H,dd,J=9,2Hz),7.26(1H,t,J=9Hz),7.52(1H,dd,J=13.5,2Hz),10.16(1H,br-s) IR $\nu$ (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1714,3244 比旋光度 $[\alpha]_D^{20-24}$ :1° (c=0.1,DMSO)
53		
		無色プリズム状晶[EtOH] mp,159~160°C 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 理論値 C,47.54;H,4.69;N,9.78 実験値 C,47.25;H,4.53;N,9.70 比旋光度 $[\alpha]_D^{20-32.8}$ :° (c=0.1,DMSO)
54		
		無色無晶形固体 NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm:1.48-1.70(2H,m),1.82-1.95(2H,m),2.55(3H,s),2.59(2H,t,J=6.5Hz),3.23(3H,s),3.22-3.39(2H,m),3.56(2H,t,J=6.5Hz),3.65-3.85(2H,m),3.82(1H,dd,J=9.6Hz),3.98(2H,t,J=5Hz),4.14(1H,t,J=9Hz),4.50-4.56(1H,m),4.91-4.98(1H,m),7.20(1H,dd,J=9.25Hz),7.26(1H,t,J=9Hz),7.53(1H,dd,J=13.5,2.5Hz),10.16(1H,br-s) IR $\nu$ (liq.) $\text{cm}^{-1}$ :1628,1754,3224 比旋光度 $[\alpha]_D^{20-27.1}$ :° (c=0.1,DMSO)
55		



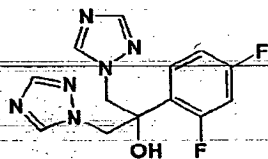
実施例	A	物性[再結晶溶媒]
56		無色結晶[DMF-CH <sub>3</sub> CN] mp, 184~186°C 元素分析値 C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 理論値 C, 57.53; H, 4.83; N, 10.06 実験値 C, 57.28; H, 4.80; N, 9.96 比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> -20.1° (c=0.1, DMSO)

【0157】以下、本発明のジチオカルバミド誘導体の優れた効果を確認するために、細菌及び真菌に対する抗菌試験を行った。細菌に対する抗菌試験結果を表80に、真菌に対する抗菌試験結果を表81に示す。尚、対照化合物AとしてLinezolid [Journal of Medicinal Ch

emistry, 39巻, 673頁(1996年)に記載の化合物]を、対照化合物Bとしてフルコナゾール[ザ・メルク・インデックス(The Merck Index), 12版, 4158に記載の化合物]を用いた。  
【化9】



対照化合物A  
(Linezolid)



対照化合物B  
(フルコナゾール)

【0158】1. 細菌に対する抗菌スペクトル  
抗菌力(最小発育阻止濃度)の測定は、日本化学療法学会標準法[日本化学療法学会誌, 29巻, 76頁(1981年)]に準じて、標準菌及び感染症患者から分離された菌株(臨床分離株, 非定型抗酸菌を含む)を用い、

生菌数を10<sup>6</sup>個/mlとして行った。結果を表80に示す。本発明化合物は、対照化合物Aに比べて標準菌では同程度の抗菌活性を示し、又、臨床分離菌株に対してより優れた抗菌活性を示した。尚、表中の菌名は以下の通りである。

標準菌	Staphylococcus aureus (S.aureus) Bacillus subtilis (B.subtilis)
臨床分離株	Methicillin - resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Staphylococcus epidermidis (S.epidermidis) Enterococcus faecalis (E.faecalis) Enterococcus faecium (E.faecium)
非定型抗酸菌	Mycobacterium avium (M.avium) Mycobacterium intracellulare (M.intracellulare)

【0159】

【表80】

標準菌に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$ )		
試験菌 \ 化合物	実施例 2	対照化合物 A
<i>S.aureus</i> FDA 209P JC-1	1.56	1.56
<i>S.aureus</i> Terajima	0.78	1.56
<i>S.aureus</i> MS353	0.78	1.56
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633 HPR022	0.78	0.78
臨床分離株に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$ )		
試験菌 \ 化合物	実施例 2	対照化合物 A
MRSA HPC 1336	0.78	1.56
MRSA HPC 428	0.78	1.56
<i>S.epidermidis</i> HPC 1716	0.78	1.56
<i>E.faecalis</i> HPC 948	1.56	1.56
<i>E.faecalis</i> HPC 975	1.56	1.56
非定型抗酸菌に対する抗菌スペクトル (最小発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$ )		
試験菌 \ 化合物	実施例 2	対照化合物 A
<i>M.avium</i> 20092	1.56	25
<i>M.avium</i> 20096	1.56	50
<i>M.intracellulare</i> 20067	1.56	12.5

## 【0160】2. 真菌に対する抗菌スペクトル

抗菌力 (80%発育阻止濃度)の測定は、日本医真菌学会標準委員会報告 [日本医真菌学会誌, 36巻, 61頁 (1995年)] の方法に準じて、臨床分離株を用い、

生菌数を  $1.0^3$  個/ml として行った。結果を表81に示す。本発明化合物は、対照化合物A及び対照化合物Bに比べて臨床分離菌株に対して非常に優れた抗菌活性を示した。尚、表中の菌名は以下の通りである。

臨床分離株

*Aspergillus fumigatus* (A.fumigatus)*Candida albicans* (C.albicans)

## 【0161】

【表81】

真菌に対する抗菌スペクトル (80%発育阻止濃度 $\mu\text{g/ml}$ )						
試験菌 \ 化合物	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 27	対 照 化合物 A	対 照 化合物 B
<i>A.fumigatus</i> Tsukuba	8	16	8	8	>128	>128
<i>C.albicans</i> HY036	8	8	16	8	>128	64
<i>C.albicans</i> HY038	4	4	4	8	>128	16

## 【0162】

【発明の効果】本発明に係るジチオカルバミド酸誘導体又はその塩は、標準菌のみならず多剤耐性菌や非定型抗

酸菌を含めた各種の細菌及び真菌に対して優れた抗菌作用を有し、抗菌剤又は抗真菌剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

FI

A61K 31/42

602

A61K 31/42 602

31/44

609

31/44 609

613

613

31/445

614

31/445 614

31/495

601

31/495 601

31/535

606

31/535 606

(90)

特開平11-322729

31/54 601  
C07M 7:00

31/54 601

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**